RENALE VERÄNDERUNGEN BEI RATTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MESANGIUMS NACH APPLIKATION VON NATRIUMAUROTHIOMALAT, POLYVINYLALKOHOL UND FREUND'SCHEM ADJUVANS SOWOHL EINZELN ALS AUCH IN KOMBINATION

Birgit Renate Fischbach-Breuer

1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0049

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A,
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof.Dr.med. W. Schneider)

RENALE VERÄNDERUNGEN BEI RATTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MESANGIUMS NACH APPLIKATION VON NATRIUMAUROTHIOMALAT, POLYVINYLALKOHOL UND FREUND'SCHEM ADJUVANS SOWOHL EINZELN ALS AUCH IN KOMBINATION

D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Birgit Renate Fischbach-Breuer
Düsseldorf 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.:
Prof. Dr. Grabensee

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. Klein

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 Anatomie und Funktion des glomerulären Mesangiums	3
2.1.1 Anatomie	4
2.1.2 Funktion	11
2.2 Wirkungen und Nebenwirkungen von Natrium-aurothiomalat	17
2.2.1 Nierenveränderungen nach Goldtherapie	20
2.2.2 Experimentell induzierte Nierenveränderungen mit Gold	22
2.3 Eigenschaften von Polyvinylalkohol (PVA)	24
2.3.1 Tierexperimentelle Studien mit PVA	25
2.4 Freund'sches Adjuvans	27
2.4.1 Tierexperimentelle Untersuchungen mit Freund'schem Adjuvans	27
3. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	31
3.1 Material und Methodik	31
3.2 Versuchsergebnisse	33
3.2.1 Gewichtsverlauf bei den Versuchstieren bis zum Ende des vierten Versuchsmonats	33
3.2.2 Semiquantitative Proteinbestimmung im 24-Stunden-Sammelurin	35
3.2.3 Kreatininwerte im Serum am Versuchsende	36
3.2.4 Bestimmung der Zellzahl pro Glomerulus	36
3.2.5 Makroskopische Veränderungen im Rattensitus am Versuchsende	37
3.2.6 Histologische, elektronenoptische und immunpathologische Befunde	38
3.3 Diskussion unserer experimentellen Befunde	61

Seite

4. ZUSAMMENFASSUNG 73

5. LITERATURVERZEICHNIS 77

1. EINLEITUNG

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische Systemerkrankung unbekannter Ätiologie. Sie manifestiert sich primär als entzündliche Arthritis der peripheren Gelenke. Neurologische, pulmonale, hämatologische und kardiovaskuläre Alterationen können in ihrem Verlauf auftreten. In nur wenigen Fällen wurde bisher eine renale Manifestation beobachtet (ALTROGGE et al., 1976).

Zur medikamentösen Basistherapie der rheumatoiden Arthritis zählen Chloroquin-Derivate, Goldpräparate und D-Penicillamin. Bei allen drei Therapien kann als Komplikation eine Proteinurie bzw. ein nephrotisches Syndrom auftreten. Unsere eigenen Beobachtungen (ALTROGGE et al., 1980) haben in Übereinstimmung mit anderen Autoren (BURGER et al., 1979) gezeigt, daß diesen klinischen Befunden eine perimembranöse Glomerulonephritis zugrunde liegt. Hierbei ergibt sich die Frage, ob nur solche Patienten eine perimembranöse Glomerulonephritis entwickeln, die ein bereits vorgeschädigtes Mesangium haben (SALOMON et al., 1974). Unsere tierexperimentellen Untersuchungen sollen zur Klärung dieses Problems beitragen.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit werden zunächst im Rahmen einer ausführlichen Übersicht Bau und Funktion des Mesangiums beschrieben. Im zweiten Teil werden eigene experimentelle Ergebnisse vorgestellt und diskutiert. Aufgrund der histologischen, immunologischen und elektronenoptischen Befunde soll vor allem zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Welche tubulo-glomerulären Alterationen lassen sich durch die alleinige Gabe von Gold erzeugen?
2. Wie stellt sich das glomeruläre Mesangium nach subcutaner Verabreichung und glomerulärer Passage einer hochmolekularen, inerten Substanz (PVA) morphologisch dar?
3. Welche glomerulären Befunde ergeben sich nach Goldapplikation bei einem durch PVA alterierten Mesangium?

4. Ändern sich die Folgen der Gold- bzw. der PVA- und Goldapplikation bei zusätzlicher intraperitonealer Gabe von Freund'schem Adjuvans?
5. Können aus den morphologischen Befunden Rückschlüsse auf die Funktion des glomerulären Mesangiums gezogen werden?

2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Anatomie und Funktion des glomerulären Mesangiums und die wesentlichen Arbeiten zu den von uns verwandten Substanzen Natriumaurothiomalat, Polyvinylalkohol und Freund'sches Adjuvans werden dargestellt.

2.1 Anatomie und Funktion des glomerulären Mesangiums

1865 beschrieb KEY im Glomerulus ein aus sternförmigen intrakapillären Zellen bestehendes Bindegewebe (SEELIG und SEELIG, 1974). In weiterführenden Untersuchungen "Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere" beschrieb ZIMMERMANN 1929, daß neben "vielgestaltigen Kapillarlumina ein ziemlich mächtiges Zwischengewebe vorlag". Beim Vergleich der einzelnen Kapillarschlingen mit Darmschlingen zog er eine Parallele des beschriebenen Zwischengewebes zum Mesenterium, "da im allgemeinen alle Kapillaren an einer Seite mit Epithel, an einer anderen mit dem Zwischengewebe verwachsen sind". 1933 verwandte ZIMMERMANN erstmals den Begriff Mesangium für dieses intralobuläre und interkapilläre Zwischengewebe. Er konnte es mit Azanfärbung bei allen von ihm untersuchten Säugetieren nachweisen. Innerhalb des Mesangiums fand er, wenn auch nicht regelmäßig, Kollagenfasern. Er unterschied aufgrund der unterschiedlichen Kernzahl und Faserstruktur die Basalmembran des glomerulären Endkammerblattes und der Kapillaren sowie das intralobuläre Zwischengewebe.

BARGMANN (1932) und VON MÖLLENDORFF (1930) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Trotzdem blieb noch für Jahre die Frage nach der Existenz dieser neu beschriebenen Zellen umstritten. Einige Untersucher erwähnten das Mesangium überhaupt nicht (PEASE, 1955, RINEHART, 1955). BELL (1950) und ALLEN (1951) verneinten das Vorhandensein besonderer interkapillärer Zellen. Sie meinten, daß der Glomerulus nur aus Basalmembran, Endothel und Deckzellen aufgebaut sei. Auch HALL (1957) bestritt das Vorhandensein besonderer Mesangialzellen. Er nahm an, daß derar-

tige Zellen Endothelzellen seien, die nahe der Basalmembran gerade oder tangential angeschnitten wurden und in einer anderen Schnittebene als Wandauskleidung der Kapillaren hervortreten würden. ELIAS (1957) und MOVAT und STEINER (1961) schließlich hielten die interkapillär gelegenen Zellen für modifizierte Endothelzellen mit Fortsätzen, die in Beziehung zur Kapillarwand stehen. Die meisten Untersucher anerkennen das Mesangium jedoch als eigenständigen dritten Zelltyp neben Endothel- und Epithelzellen innerhalb des Glomerulus (YAMADA, 1955, BOHLE, 1958, LATTA et al., 1960, THOENES, 1961, FARQUHAR und PALADE, 1962, HUHN, 1962, JONES, 1962, LATTA und MAUNSBACH, 1962, VERNIER und BIRCH-ANDERSEN, 1962, MICHIELSEN, 1967).

2.1.1 Anatomie

Das Mesangium geht strahlenartig vom Gefäßpol des Nierenkörperchens aus. Es begleitet die Glomerulusschlingen bis in die Peripherie. Entweder liegt es zwischen zwei isolierten Kapillarschlingen oder aber zentral im Glomerulus in der Mitte mehrerer Kapillarschlingen. Hierbei stößt es direkt an das Endothel der Kapillaren. Auf diese Weise sind die Kapillaren auf ihrer zum Zentrum des Glomerulus gewandten Seite durch das Mesangium verbunden. Auf ihrer vom Zentrum des Glomerulus abgewandten Seite sind sie von der Basalmembran umgeben. Diese dringt gewöhnlich nicht zwischen Endothel und Mesangium, sondern verläuft auf der Außenseite am Mesangium weiter. Deshalb kommt es nur partiell zur Berührung zwischen Basalmembran und Mesangium. (Abb. 1)

Elektronenoptisch nimmt das Mesangium 18,66% ± 0,55 des Volumens der verschiedenen Glomerulusbestandteile ein (PINTO und BREWER, 1974). In Stufenschnitten nimmt es 5,8% bis 8,5% der gesamten Glomerulusfläche ein (JIDAKA et al., 1968). Die alternde Niere zeigt eine Zunahme der Mesangiumzellen sowie des ganzen Mesangiums (VERNIER et al., 1971).

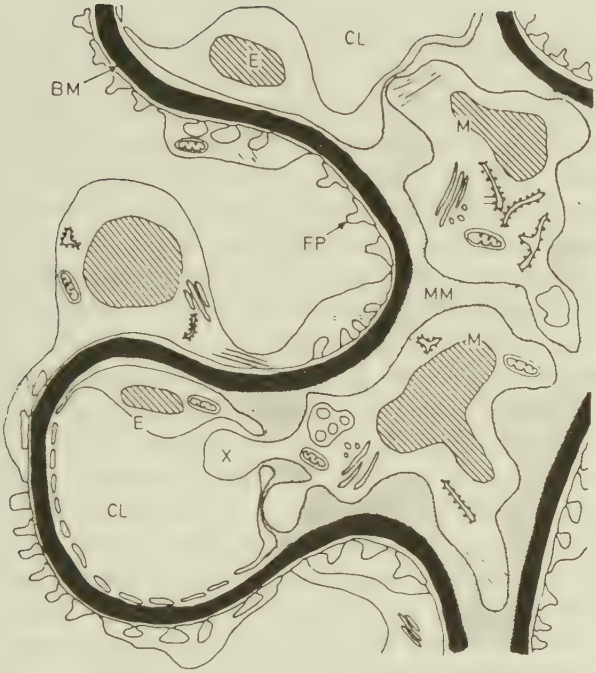


Abb. 1 Schematische Darstellung einer Glomerulusschlinge.
(nach ZOLLINGER und MIHATSCH, 1978)

BM - Basalmembran
CL - Kapillarlumen
E - Endothelzelle
FP - Fußfortsatz
M - Mesangiumzelle
MM - Mesangiummatrix
X - in das Kapillarlumen vorgeschobene Fortsätze einer Mesangiumzelle

Die Entwicklung des Mesangiums

ZIMMERMANNs Vergleich des Mesangiums mit dem Mesenterium läßt sich jedoch nicht aufrechterhalten. Embryologische Studien weisen darauf hin, daß das Mesangium aus primitiven Mesenchymzellen entsteht. Diese liegen in Nachbarschaft zum Zentralgefäß des sich entwickelnden Glomerulus. Aus diesem entstehen durch Sprossung die glomerulären Kapillaren und das Endothel (POTTER und THIERSTEIN, 1943, VERNIER und BIRCH-ANDERSEN, 1963, ZAMBONI und DE MARTINO, 1968b, KAZIMIERCZAK, 1975). Histochemische Untersuchungen am sich entwickelnden Glomerulus lassen vermuten, daß sich außerdem die Zellen des juxtaglomerulären Apparates wie auch die Media der glomerulären Gefäße aus diesen Mesenchymzellen entwickeln (KAZIMIERCZAK, 1970). Diese ontogenetische Verwandtschaft zwischen Mesangium und juxtaglomerulärem Apparat wird unterstützt durch Ergebnisse einer morphologischen Studie am Mesonephron des menschlichen Embryos (DE MARTINO und ZAMBONI, 1966). Darüberhinaus sind Kern und Cytoplasma der Mesangiumzellen denen der agranulären Zellen des juxtaglomerulären Apparates ziemlich ähnlich (BARAJAS und LATTA, 1963).

Die Mesangiumzelle

Insgesamt sind 25% der glomerulären Zellen Mesangiumzellen (JIDAKA et al., 1968). Es handelt sich dabei um stark verzweigte Zellen. Sie erstrecken sich mit zahlreichen unregelmäßig geformten und verschieden großen Fortsätzen zwischen die glomerulären Kapillaren (LATTA et al., 1961a, LATTA und MAUNSBACH, 1962). Wenn auch keine richtige Basalmembran die Mesangiumzellen von den Endothelzellen trennt (LATTA et al., 1960), so sind die Mesangiumzellen und ihre Fortsätze in der Regel jedoch jeweils von einer basalmembranähnlichen Matrix umgeben und ohne Kontakt zum Kapillarlumen. Es können knopfartige Fortsätze bzw. pilzförmige Cytoplasmaausläufer der Mesangiumzellen auftreten, die direkt unter dem Endothel der Kapillaren liegen und von ZIMMERMANN "Intrakapillarhöckerchen" genannt werden. MICHIEL-

SEN (1961) beschreibt eine auch intrakapillare Lage der Mesangiumzellen. Sie scheinen an der Basalmembran fixiert und von Endothelzellen bedeckt zu sein. Diese Einstülpungen hält MICHIELSEN für Divertikel der Mesangiumzellen, welche ein besonders RNA-reiches Cytoplasma und in ihrem zentralen Teil eine Anhäufung von konzentrisch angeordneten Membranen und Vakuolen enthalten. Ein Vordringen der mesangialen Fortsätze bis ins Kapillarlumen ohne bedeckendes Endothel ist auch möglich (YAMADA, 1955, LATTA et al., 1961a, THOENES, 1961, FARQUHAR und PALADE, 1962, MOVAT et al., 1962, SUZUKI et al., 1963, GEKLE, 1966). Ein sogenanntes perikapilläres Mesangium beschreiben PRICAM et al. (1974). Man findet es seltener bei Säugetieren, häufiger bei den niederen Wirbeltieren (KÜHN et al., 1976).

Untereinander sind die Mesangiumzellen durch lineare oder sich verzweigende "gap junctions" verbunden, welche die interzellulären Zwischenräume überbrücken (ZAMBONI und DE MARTINO, 1968a, PRICAM et al., 1974, KÜHN et al., 1976).

Der Zellkern der Mesangiumzelle ist oval oder gelappt (CHURG und GRISHMAN, 1976). Er hat eine mittlere Elektronendichte, die eine Mittelstellung zwischen den kontrastarmen Kernen der Podocyten und den intensiv gefärbten Kernen der Endothelzellen einnimmt (DIETERICH, 1978).

Das feingranuläre homogene Cytoplasma der Mesangiumzellen (HUHN et al., 1962) zeigt eine variable Dichte (FARQUHAR und PALADE, 1962). Es enthält hauptsächlich in der Nähe des Kernes und in den größeren Cytoplasmafortsätzen reichlich Organellen. In den kleineren Ausläufern finden sich keine Zellorganellen (HUHN et al., 1962). Besonders stark ausgebildet sind der Golgi-Apparat sowie das endoplasmatische Retikulum mit zahlreichen RNS-Granula (FARQUHAR und PALADE, 1962, HUHN et al., 1962). Die cytoplasmatische Grundsubstanz ist reich an Ribosomen und freiem Glykogen (ZAMBONI und DE MARTINO, 1968a, DE MARTINO et al., 1976); Mitochondrien sowie kleine und große

Vakuolen (YAMADA, 1955) sind ebenso erkennbar wie mikropinocytotische Vesikel (FARQUHAR und PALADE, 1962).

Besondere Beachtung verlangen von einer Membran umschlossene cytoplasmatische Körperchen, deren Inhalt eine variable Dichte zeigt und der Mesangiummatrix ähnlich zu sein scheint (LATTA und MAUNSBACH, 1962, FARQUHAR und PALADE, 1962). Histochemische Untersuchungen von HAYASHI (1967) lassen vermuten, daß es sich bei vielen, wenn nicht allen, dieser Körperchen um Lysosomen handelt. Traceruntersuchungen führen zu einem ähnlichen Schluß. LATTA und MAUNSBACH (1962), FARQUHAR und PALADE (1962) und GRAHAM und KARNOVSKY (1966) zeigten, daß kolloidale Tracer wie Thorotrast, Eisen, Peroxidase oder kolloidales Gold nach intravenöser Injektion und raschem Eindringen ins Mesangium von den Mesangiumzellen aufgenommen werden. Dort sind sie in von einer Membran umschlossenen Körperchen lokalisiert. Diese entsprechen am ehesten Lysosomen, wie MILLER und PALADE (1964) bei histochemischen Untersuchungen nachwiesen. Unter physiologischen Bedingungen scheinen die beschriebenen lysosomalen Strukturen Filtrationsrückstände und basalmembranartiges Material abzubauen. Die Anhäufung von abnormalem extrazellulärem Material im Mesangium unter pathologischen Bedingungen könnte durch eine Überlastung dieser Funktion erklärt werden (BENCOSME und MORRIN, 1967).

1942 wurde von GOORMAGHTIGH erstmals die Arbeitshypothese aufgestellt, daß die Mesangiumzelle Myofilamente enthalte. Embryologische Studien von DE WINIWATER (1943) und YAMADAs elektronenmikroskopischer Nachweis von Fibrillen im Mesangium (1955) unterstützten diese These. Autoren wie OBERLING und HATT (1960), MICHIELSEN (1961), HUHN et al. (1962), LATTA und MAUNSBACH (1962), DUNIHUE und BOLDOSSER (1963), ZAMBONI und DE MARTINO (1968), DE MARTINO et al. (1973), PRICAM et al. (1974), TIGHE (1975) und SCHEINMAN et al. (1976) sehen die Mesangiumzellen als modifizierte glatte Muskelzellen an. Vor allem die peripheren Bezirke der Mesangiumzellen enthalten feine Filamente (TAKAKI et al., 1961). Diese fibrillären

Strukturen lassen die entsprechenden Cytoplasmazonen keilförmig verdichtet erscheinen (HUHN et al., 1962). YAMADA (1955) beschrieb die Filamente bei der Maus mit einem Durchmesser von 6 nm, SUZUKI et al. (1963) bei der Ratte mit einem Durchmesser von 7-10 nm. LATTA und MAUNSBACH (1962) fanden Kollagenfibrillen, die in schmalen Gruppen von 10 bis 15 Fibrillen angeordnet waren. Sie konnten eine Periodizität von 50 bis 70 nm angeben. MICHIELSEN und CREEMERS (1967) dagegen sahen nur eine Periodizität von weniger als 10 nm und weniger Fibrillengruppen. Diese lagen konstant in der Nähe des Gefäßpols und des Urinpols bei gesunden Ratten. Untersuchungen von ZAMBONI und DE MARTINO (1968 a), BECKER (1972) und SCHEINMAN et al. (1974 und 1978) zeigen, daß die Filamente kontraktile Strukturen darstellen. Aufgrund dieser Studien können die beschriebenen Strukturen als Myofilamente angesehen werden (DIETERICH, 1978).

GOORMAGHTIGH (1951), OBERLING und HATT (1960), LATTA und MAUNSBACH (1962), DUNIHUE und BOLDOSSER (1963), BARAJAS und LATTA (1963), BARAJAS (1970) und TIGHE (1975) fanden neben den bereits dargestellten entwicklungsgeschichtlichen auch morphologische Ähnlichkeiten sowohl zwischen den Goormaghtigh-Zellen des juxtaglomerulären Apparates als auch den granulierten epitheloiden Zellen in der Media der afferenten Arteriolen. Ebenso erwähnten DE MARTINO et al. (1976) die Kontinuität des glomerulären Mesangiums mit der Media der glomerulären Arteriolen. BARAJAS (1970) differenzierte zwischen extraglomerulären und intraglomerulären Mesangiumzellen. Der Unterschied zwischen Mesangiumzellen und Goormaghtigh-Zellen besteht darin, daß letztere Granula enthalten, die denen der epitheloiden glatten Muskelzellen der afferenten Arteriolen ähneln. Sofern diese überhaupt in Mesangiumzellen beobachtet werden, sind sie lediglich in der Nähe des Gefäßpols zu finden. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Mesangiumzellen ähnlich wie die Zellen des juxtaglomerulären Apparates unter bestimmten Bedingungen, die zur Vermehrung der granulierten epitheloiden Zellen führen, ebenso Granula bilden können (DUNIHUE und BOL-

DOSSER, 1963). Auch LATTA und MAUNSBACH (1962) betonten diese funktionelle Verwandtschaft.

Ähnlichkeiten der Mesangiumzellen mit Fibroblasten (YAMADA, 1955, BOHLE, 1959, FARQUHAR und PALADE, 1962, HUHN et al., 1962, MOVAT et al., 1962, VASSALLI et al., 1963, THOENES, 1965), Fibrocyten (ZIMMERMANN, 1933) und Pericyten (SUZUKI et al., 1963) sind beschrieben.

Die morphologischen Unterschiede zwischen Endothel- und Mesangiumzellen sind gering. Die Endothelzellen haben einen weniger gelappten Kern mit einer höheren Akkumulation von Chromatingranula in der Nähe der Kernmembran. Das Cytoplasma ist weniger dicht, enthält mehr Organellen, Vesikel und Vakuolen, jedoch weniger RNS-Granula. Cytoplasmaausläufer wie bei den Mesangiumzellen fanden sich bei Endothelzellen nicht (HUHN et al., 1962, LATTA und MAUNSBACH, 1962).

Die Mesangiummatrix

Die Mesangiumzellen sind eingebettet in die Mesangiummatrix (SUZUKI, 1959). Weitere Namen für diese Grundstruktur waren "basalmembranartiges Material" (FARQUHAR et al., 1957), "schwammartiges Material" (FARQUHAR und PALADE, 1962), "schwammähnliches Gewebe" (JONES, 1963) und "interzelluläre Substanz" (LATTA et al., 1961 a). Die Mesangiummatrix besteht aus einer amorphen Grundsubstanz und füllt die Zwischenräume zwischen Endothel- und Mesangiumzellen sowie zwischen Mesangiumzellen und Basalmembran (SUZUKI, 1959). Die Lamina densa der Basalmembran setzt sich kontinuierlich und praktisch in ihrer ganzen Breite auf das Mesangium fort. Während ihre äußere, dem Epithel zugewandte Kontur stets scharf gezeichnet ist, kann die innere, an die Mesangiummatrix grenzende Kontur, streckenweise etwas verwaschen sein (THOENES, 1967); d.h. die Basalmembran der Glomerulusschlinge geht kontinuierlich in die basalmembranähnliche Matrix über (YAMADA, 1955, FARQUHAR und PALADE, 1962, ZAMBONI und DE MARTINO,

1968 a). Mesangium und Basalmembran ähneln sich in Aussehen, Struktur und Anfärbbarkeit (YAMADA, 1955, FARQUHAR et al., 1957, LATTA et al., 1960, THOENES, 1961). Die Basalmembran jedoch hat eine kompaktere Feinstruktur und erscheint dichter als die Matrix (MICHIELSEN, 1961, FARQUHAR und PALADE, 1962, SUZUKI et al.,1963). In die aufgelockerte Textur der Matrix eingebettet finden sich ein schwammartiges Netzwerk aus Kollagenfibrillen mit einem Durchmesser von 100 Å (FARQUHAR und PALADE, 1962, CHURG und GRISHMAN, 1976) als auch kontraktile Proteine (ACCINI et al., 1975). Die schwammartige Struktur der Matrix ist durch ein interzelluläres Kanalsystem bedingt (BENCOSME et al., 1959, LATTA et al., 1960, MICHIELSEN und CREEMERS, 1967, SIMON und CHATELANAT, 1969).

2.1.2 Funktion

Schon ZIMMERMANN (1933) hielt das Mesangium für einen wichtigen intralobulären Stützapparat als Halt für die Kapillaren und zur Aufrechterhaltung der Struktur des Glomerulus. Viele Autoren teilen diese Ansicht (SUZUKI, 1959, MICHIELSEN, 1961, HUHN et al., 1962, SUZUKI et al., 1963, BENCOSME und MORRIN, 1967, ZAMBONI und DE MARTINO, 1968 a, BECKER, 1972). Unterstützt wird diese Vorstellung durch die Ergebnisse neuerer Untersuchungen über die spezifischen Reaktionen innerhalb des Glomerulus nach Applikation von Schlangengift (SAKAGUCHI und KAWAMURA, 1963, SUZUKI et al., 1963, CHURG und GRISHMAN, 1976, BRADFIELD et al., 1977, CATTELL und BRADFIELD, 1977). Diese als Mesangiolysis bezeichnete Reaktion ist zunächst gekennzeichnet durch eine Kanalisation des Mesangiums. Es folgt eine Auflösung der mesangialen Matrix, die einen Verlust an Dichte und Struktur zeigt. Auch die Mesangiumzellen zeigen Zeichen der Degeneration wie blasses Cytoplasma, Verlust der Organellen und Verminderung der cytoplasmatischen Fortsätze. Die Basalmembran dagegen läßt keine Veränderungen erkennen. Die Zerstörung des Mesangiums führt zu einer Konfusion der Kapillaren.Es resultiert daraus ein System aus blutgefüllten

Höhlen bzw. Aneurysmen mit erhaltener kapillärer Basalmembran.

LATTA et al. (1960) sehen in der Mesangiumzelle die Bildungsstätte der Grundsubstanz. In cytoplasmatischen Körperchen und Einstülpungen des zellulären Cytoplasmas beobachteten sie Material von gleicher Dichte, wie es die Mesangiummatrix zeigt. Für eine große Stoffwechselaktivität sprechen der Nachweis eines gut ausgebildeten Golgi-Apparates, ein hoher Anteil an Ribosomen, der einem mittelmäßig aktiven Cytoplasma entspricht, sowie eine ausgeprägte PAS-Anfärbbarkeit der Mesangiumzellen. Auch VERNIER und BIRCH-ANDERSEN (1962) vermuten in der Mesangiumzelle den Ursprung der Mesangiummatrix.

Ebenso soll die Bildung der Basalmembran in den Mesangiumzellen erfolgen (HUHN et al., 1962). Nach THOENES (1961) und AMON und GAYER (1963) werden zumindest die zum Aufbau der Basalmembran nötigen Substanzen in den Mesangiumzellen gebildet. GEKLE (1966) hingegen sieht in der Mesangiumzelle den Bildungsort nur eines Teils des Basalmembranmaterials.

Wie der Aufbau, so findet auch der Abbau der Basalmembran, zumindest aber der Abbau der inneren, weniger kompakten Lagen der Basalmembran in den Mesangiumzellen statt (FARQUHAR und PALADE, 1962).

Auch die Bildung des Kollagens im Glomerulus wird in enger Beziehung zu den Mesangiumzellen gesehen (DUNIHUE und BOLDOSSER, 1963). Wahrscheinlich produzieren sie das Kollagen oder kontrollieren die Ablagerung und Polymerisation löslicher Tropokollagenmoleküle (BENCOSME et al., 1959). YAMADA (1955), BENCOSME et al. (1959), LATTA (1961 b) und HUHN et al. (1962) beschrieben im intakten Glomerulus Kollagenfibrillen innerhalb der Mesangiumzellen, welche nach Stimulation zu einer gesteigerten Kollagenproduktion befähigt zu sein scheinen. So wurde eine ausgeprägte Zunahme der Kollagenfibrillen in enger Beziehung mit dem Mesangium in Rattenglomeruli nach Uranyl-Ni-

trat-Applikation festgestellt (BENCOSME et al., 1959). Die glomerulären Veränderungen von Kaninchennieren, die einer intravasalen Fibrinbildung nach Gabe von Liquoid, Thromboplastin und Thrombin folgen, gehen mit der vermehrten Bildung von Kollagenfibrillen innerhalb der Mesangiumzelle einher (VASSALLI et al., 1963). Nicht zuletzt führt die intravenöse Injektion von Freund'schem Adjuvans bei Ratten zur Bildung großer Mengen von Kollagen im Mesangium. Die Anwesenheit von Fibrillen wird auch bei Erkrankungen des Menschen beobachtet. SPIRO (1959) berichtet vom Vorkommen von Kollagenfibrillen in einem Fall von Amyloidose, KIMMELSTIEL et al. (1962) in einem Fall von diabetischer Glomerulosklerose.

Weiter scheinen Mesangiumzellen zur Sekretion fähig zu sein. Sie können sich in granulierte Zellen - ähnlich den epitheloiden Zellen der afferenten Arteriolen - umwandeln (DE MARTINO et al., 1976). Die Sekrete dieser Zellen bewirken vermutlich eine Dilatation oder eine Permeabilitätsänderung der Gefäße und beeinflussen auf diese Weise den tubulären Transport von Natrium (LATTA et al., 1960). Auch DUNIHUE und BOLDOSSER (1963) beschreiben die Transformation der Mesangiumzellen in sekretorische Zellen des juxtaglomerulären Apparates.

Aufgrund der Fähigkeit Pseudopodien auszubilden, kommen der Mesangiumzelle mehrere Aufgaben zu.
Sie kann über ins Lumen der Kapillaren vorgeschobene Pseudopodien Stoffe aus dem Blut aufnehmen (YAMADA, 1955, ELEMA et al., 1976). Hierbei steht die Mesangiumzelle auch selbst unter dem direkten Einfluß des Blutes. So kann sie möglicherweise auf Verschiebungen der intravasalen Homöostase mit regulatorischen Reaktionen antworten (YAMADA, 1955, LATTA et al., 1960, 1961 a). Über die Pseudopodien kann die Mesangiumzelle vielleicht auch den osmotischen und hydrostatischen Druck in den Glomerulusschlingen überwachen (ELEMA et al., 1976).

Viele Autoren halten die Mesangiumzellen, wie bereits erwähnt, für kontraktile modifizierte Muskelzellen (HUHN et al., 1962, DUNIHUE und BOLDOSSER, 1963, ZAMBONI und DE MARTINO, 1968 a, BECKER, 1972, PRICAM et al., 1974, DE MARTINO et al., 1976, SCHEINMAN et al., 1978). Dadurch ist es möglich, die Weite des Kapillarlumens den jeweils gegebenen Bedingungen anzupassen, d.h. die glomeruläre Perfusion zu regulieren und damit die Hämodynamik zu steuern. Außerdem kann die Kontraktilität des Mesangiums eine Kontraktion der Media der Arteriolen verstärken und damit den Blutdruck und die Filtrationsrate des ganzen Glomerulus beeinflussen. Ferner kann sie dadurch intraglomeruläre Shunts kontrollieren und damit den intraluminalen Druck und die Filtrationsrate der einzelnen Glomerulusschlinge beeinflussen (ZAMBONI und DE MARTINO, 1968 a).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch Reaktionen des Renin-Angiotensin-Mechanismus mit dem Mesangium in Zusammenhang gebracht werden.
Nachdem 1973 OSBORNE et al. Rezeptoren für Angiotensin in den Mesangiumzellen vermutet hatten, und SRAER et al. 1974 Angiotensinrezeptoren innerhalb des Glomerulus lokalisieren konnten, wiesen OSBORNE et al. 1975 deren eindeutige Lokalisation in den Mesangiumzellen nach.
Angiotensin könnte an den Glomeruluskapillaren direkt seine Wirkung entfalten oder aber den gleichen Effekt erzielen, indem es das Mesangium zur Kontraktion bringt. Darüberhinaus zeigte eine Untersuchung von FEDOROV und PEROV (1977), daß während längerer Ausschaltung der Filtrationsfunktion von Rattennieren die Mesangiumzellen in der Lage sind, Renin zu produzieren, d.h. sie können auch als Reservezellen des juxtaglomerulären Apparates betrachtet werden.

Eine sehr wichtige Funktion übernimmt das Mesangium als Phagozytosesystem. Wie bekannt, dringt die Basalmembran nicht zwischen die einzelnen Kapillaren vor, sondern läuft auf der

Außenseite des Mesangiums weiter. Wo die Basalmembran das Kapillarlumen nicht umschließt, können Kapillarraum und Mesangialraum miteinander kommunizieren (LATTA und MAUNSBACH, 1962, ELEMA et al., 1976). Ferner zeigten Thorotrastinjektionen, daß die zentrale Mesangiumregion ein Kanalsystem enthält (LATTA et al., 1961 a). Aufgrund der engen Beziehung zwischen Kapillaren und Mesangium wird letzteres kontinuierlich von einem Plasmastrom durchflossen. Diesem bieten die verzweigten Ausläufer der Mesangiumzellen eine große Kontaktfläche. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit der Phagozytose von Plasmastoffen. Es konnte gezeigt werden, daß zahlreiche hochmolekulare Substanzen entweder im subendothelialen Raum von Mesangiumzellausläufern abgefangen werden oder direkt zwischen den Endothelporen hindurch in das Mesangium gelangen (LATTA und MAUNSBACH, 1962, MAUER et al., 1972, ELEMA et al., 1976).
Grundlegende Untersuchungen hierzu stammen von FARQUHAR und PALADE (1961 a, 1962) und FARQUHAR et al. (1961 b). Intravenös injiziertes Ferritin erschien zunächst in der Peripherie der Kapillarwände. Die Lamina densa der kapillären Basalmembran verhinderte die Penetration größerer Moleküle (VERNIER und BIRCH-ANDERSEN, 1963). So sammelten sich die Ferritinpartikel in der inneren, weniger kompakten Lamina rara interna der Basalmembran und in der Mesangiummatrix. Während dieser Periode wurden steigende Mengen von Ferritin von den Mesangiumzellen aufgenommen. In diesen lag das Ferritin entweder in größeren oder kleineren Invaginationen der Zellmembran oder in cytoplasmatischen Vesikeln, Vakuolen und multivesikulären oder dichten Körperchen. Gleichzeitig zeigten die Mesangiumzellen vermehrt intraluminale Ausläufer. Histochemisch konnten MILLER und PALADE (1964) zeigen, daß es sich bei den phagozytotischen Vakuolen im Mesangiumcytoplasma sehr wahrscheinlich um Lysosomen handelt.

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit Thorotrast (LATTA, 1962), kolloidaler Kohle (BENACERRAFF et al., 1959), ag-

gregiertem Protein (MICHAEL et al., 1967, MAUER et al., 1972, 1973) und Globin (MENEFEE et al., 1964) führten zu ähnlichen Ergebnissen.
Die Versuche zeigen, daß die verschiedenen Stoffe entweder schnell in die Mesangiumzellen aufgenommen werden, um dort metabolisiert zu werden, oder aber vom peripheren Mesangium weg langsam in Richtung des glomerulären Hilus abtransportiert werden. Die jeweilige Reaktion ist abhängig von der Art, der Größe und der Menge der verwandten Substanzen (FARQUHAR und PALADE, 1962, MAUER et al., 1972, ELEMA et al., 1976). Aggregiertes Immunglobulin verschwindet sehr schnell und ist dann im Mesangium nicht mehr nachweisbar. Daraus läßt sich schließen, daß es wahrscheinlich von den Mesangiumzellen phagozytiert und direkt verdaut wird (MICHAEL et al., 1967, MAUER et al., 1972). Kolloidale Kohlepartikel hingegen werden zwar auch von den Mesangiumzellen aufgenommen, verweilen dort aber wesentlich länger als andere Makromoleküle. Während dieser Zeit kann man eine langsame Verlagerung der Verteilung der Kohlepartikel innerhalb des Mesangiums von den mehr peripheren Zonen über interzelluläre Kanäle zu den mehr zentralen Zonen, den Goormaghtigh-Zellen des juxtaglomerulären Apparates und zum Gefäßpol beobachten (BENACERRAFF et al., 1959, ELEMA et al., 1976, HOYER et al., 1976).

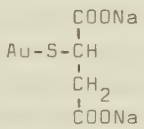
Aufgrund seiner Fähigkeit zur Phagozytose wird das Mesangium von vielen Autoren zum RES gerechnet (MAUER et al., 1972, FORD, 1975 a, 1975 b).
Die Anwesenheit lymphatischer Kanäle in der Gegend des glomerulären Gefäßpols (KRIZ und DIETERICH, 1970, ROJO-ORTEGA et al., 1973) läßt hypothetisch annehmen, daß die Beseitigung und der Weitertransport von Material einschließlich der Makromoleküle über ein renales lymphatisches Kanalsystem aus dem Glomerulus erfolgt (ELEMA et al., 1976, HOYER et al., 1976). Eine endgültige Klärung dieser Vorgänge steht jedoch noch aus.

2.2 Wirkungen und Nebenwirkungen von Natriumaurothiomalat

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Goldsalzverbindungen läßt sich ungefähr 50 Jahre zurückverfolgen, als LANDE (1927), PICK (1927) und FORESTIER (1929) ihre ersten Erfahrungen damit veröffentlichten.

1926 wurde von FELDT eine Goldthiosulfatverbindung entwickelt, die sich als gering toxisch erwies und nach deren Prinzip auch die heute gebräuchlichen Goldpräparate Natriumaurothiomalat, Aurothioglucose und Aurothiopolypeptid aufgebaut sind. Metallisches Gold wird über eine Schwefelbrücke an einen organischen Rest gebunden (Au-S-organischer Rest). Im Natriumaurothiomalat ist das Gold an das Schwefelatom der Thioapfelsäure gebunden.

Chemische Strukturformel von Natriumaurothiomalat:



Summenformel: $C_4H_3AuNa_2O_4S$

Molekulargewicht: 390,12

Tauredon (Byk Gulden) ist ein injektionsfertiges Goldpräparat zur intramuskulären Injektion, welches den Wirkstoff Natriumaurothiomalat in wäßriger Lösung enthält. Sein Gehalt an metallischem Gold beträgt etwa 46%. Die Größe der Natriumaurothiomalatteilchen liegt unter 1nm.

Nach intramuskulärer Applikation findet sich Gold im Blut fast ausschließlich eiweißgebunden, vor allem an die Albuminfraktion (SCHUSTER et al., 1970), sowie in geringerem Maße an Fibrinogen, Alpha- und Betaglobuline. Erythrocyten nehmen nur Spuren von Gold auf. Nur ein sehr kleiner Teil des Goldes liegt dissoziiert in ionisierter Form vor (BRUN et al., 1964).

Die Verteilung des Goldes im Organismus erfolgt schnell. LAWRENCE (1961) konnte bereits fünf Minuten nach einer intramuskulären Injektion von markiertem Gold (198 Au) im ganzen Körper eine Radioaktivität nachweisen. Weitere Untersuchungen lassen vermuten, daß neben der Plasmaeiweißbindung des Goldes noch ein zellulärer Goldbindungspool besteht, aus dem Gold wieder an das Serum abgegeben wird (SCHUSTER et al., 1970). Goldablagerung bzw. Speicherung des freien Goldes erfolgt vorwiegend im RES (KOPPENHÖFER, 1936). Die höchsten Goldkonzentrationen nach Natriumaurothiomalatapplikation wurden in der Niere, der Milz und der Leber gefunden. Zu Zellen mesenchymaler Herkunft wie Fibrocyten und Histiocyten zeigt Gold eine starke Affinität. Eine Bindung von Gold an Nukleinsäuren wird außerdem diskutiert (EBERL und ALTMANN, 1971). Besonders intensiv ist die Goldspeicherung in Entzündungsgebieten, z.B. in der Synovialis entzündlich veränderter Gelenke (JEFFREY et al., 1958, LAWRENCE, 1961).

Die Ausscheidung des Goldes erfolgt zu 80% über die Niere, zu 20% über den Darm (FREYBERG, 1966). Von der Gesamtmenge Gold, die innerhalb einer Woche injiziert wird, gelangen jedoch nur 25% zur Ausscheidung, 75% werden im Organismus retiniert. Die Akkumulation beträgt nach ein bis zwei Monaten 80 bis 86%. Untersuchungen über Absorption und Exkretion bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen mit radioaktivem Calciumaurothiomalat (199 Au) ergaben, daß nach 24 Wochen die Niere das einzige Organ mit wesentlich meßbaren Konzentrationen von Aktivitäten war (JEFFREY et al., 1958).

Die therapeutische Goldwirkung wird mit einer Unterdrückung der Antikörperproduktion in Zusammenhang gebracht. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen von SCHEIFFRATH et al. (1970) lassen die Deutung zu, daß durch die Goldtherapie eine Blockierung des retikulo-histiocytären Systems erzielt wird. Unter Goldbehandlung zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit von Haut-Homotransplantaten und eine protrahierte Phase der endgültigen Verwerfung des Transplantates.

BÄNKLER (1972) beobachtete eine deutliche Hemmung der primären Immunantwort, wenn Goldinjektionen bereits vor einer Sensibilisierung gegeben wurden; wurden dagegen gleichzeitig mit der Sensibilisierung Goldinjektionen verabreicht, kam es zu einem paradoxen, d.h. gesteigerten Sensibilisierungseffekt. Faßt man die verschiedenen Überlegungen und experimentellen Ergebnisse zusammen, so könnte nach MEYER (1977) die Wirkung von Goldinjektionen nicht nur in reaktiven physikalischen und biochemischen Veränderungen des Bindegewebes, sondern auch über die Beeinflussung zellulärer und durch Antikörper bedingter Immunreaktionen erklärbar sein.
Nach BRÖLL (1973) liegt die Annahme nahe, daß Gold immunsuppressiv wirkt. Hierbei scheint die Goldtherapie in den Feedbackmechanismus der Antikörperproduktion einzugreifen und die Antikörperbildung in Lymphocyten und Plasmazellen zu hemmen (PERSELLIN und ZIFF, 1966). KNOCHE et al. (1975) konnten eine signifikante Vermehrung der Albumine und eine Verminderung der Gammaglobuline nach Goldtherapie feststellen. Der immunologische Angriffspunkt der Goldsalzverbindungen liegt in einer Blockierung der Umwandlung von Sulfhydril- zu Bisulfidgruppen in Gammaglobulinen, was eine Hemmung der Antikörperbindung an das Antigen zur Folge hat.

Die Goldsalze beeinflussen weiterhin die Lysosomen der Makrophagen. Die Lysosomen sind Träger einer großen Zahl von teilweise autolytisch wirkenden Enzymen wie beispielsweise Saure Phosphatase oder Betaglucoronidase. Ihre Freisetzung führt zu Destruktionen der entsprechenden Gewebe, was eine entzündliche Reaktion hervorruft. Nach Untersuchungen von PERSELLIN und ZIFF (1966) sowie ENNIS et al. (1968) stabilisieren Goldsalze die Lysosomenmembranen und verhindern auf diese Weise die Freisetzung der zerstörenden Enzyme. Die Ergebnisse weiterer experimenteller Untersuchungen lassen vermuten, daß Gold die Aktivität lysosomaler Hydrolasen hemmt (WAGENHÄUSER, 1971). Nach ADAM (1968) wird der negativ geladene Au-S-organischer Rest-Komplex mit Hilfe elektrostatischer Kräfte von den Kollagenmolekülen aufgenommen und dort aufgespalten, wodurch es zu

einer erhöhten Stabilität der Kollagenstrukturen kommt. Elektronenmikroskopisch konnte dabei eine verstärkte Quervernetzung der Kollagenfasern festgestellt werden. Daraus ist zu schliessen, daß die erhöhte Festigkeit der Kollagenstruktur und die gleichzeitige Besetzung immunologisch aktiver Zentren der Kollagenmoleküle durch die Goldbindung zur Verminderung der Autoantigenbildung führt. Eine günstige Beeinflussung des Verlaufs einer chronischen Polyarthritis läßt sich hierdurch erklären.

2.2.1 Nierenveränderungen nach Goldtherapie

Beim Menschen zeigen sich die renalen Komplikationen nach Goldbehandlung klinisch als Proteinurie oder nephrotisches Syndrom (KJELDSEN und HEMPEL-JØRGENSEN, 1962, VAN DEN BROEK und MAUNG, 1966, BRASS und LAPP, 1969, SILVERBERG et al., 1970, TÖRNROTH und SKRIFARS, 1974), pathologisch-anatomisch als membranöse Glomerulonephritis (LEE et al., 1965, SILVERBERG et al., 1970, TÖRNROTH und SKRIFARS, 1974, WATANABE et al., 1976) oder als akute Tubulusnekrose (DEROT et al., 1959). Die histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen Veränderungen sowohl der Glomeruli als auch der Tubuli.

In der Pathogenese der Goldnephropathie lassen sich zwei Prozesse voneinander abgrenzen. Während hohe Dosen von Goldsalzen einen direkt schädigenden Einfluß auf die Zellen des proximalen Tubulus haben, sind die glomerulären Veränderungen eher als Folge einer humoralen Typ-3-Immunreaktion nach Applikation von kleinen Goldsalzmengen zu deuten (persönliche Mitteilung Byk Gulden, 1979).

Untersuchungen von TÖRNROTH und SKRIFARS (1974) an 10 Nierenbiopsien von Patienten, die nach Goldtherapie eine Proteinurie entwickelt hatten, ergaben bei 7 Biopsien die für eine perimembranöse Glomerulonephritis typischen Veränderungen. Bei kurzem Intervall zwischen der Goldbehandlung und der Nierenbiopsie zeigten sich lediglich subepitheliale granuläre Abla-

gerungen mit normaler Basalmembran. Bei längerem Intervall traten zusätzliche Basalmembranveränderungen auf. Diese zeigten sich in Form von lichtmikroskopisch sichtbaren lokalen Verbreiterungen und Unregelmäßigkeiten der Basalmembran. Über den elektronenoptisch und immunhistologisch identifizierten Ablagerungen lagen basalmembranartige Schichten. Entlang der Kapillarwände fanden sich entweder diffus oder segmental verteilt Ablagerungen von Immunglobulin oder Komplement. Diese Befunde sprechen für eine immuninduzierte Genese der Goldnephropathie.
Zum gleichen Ergebnis führten andere Untersuchungen von SKRIFARS et al. (1973). Hier konnten in durch Nierenbiopsie gewonnenem Material immunhistologisch ebenfalls Immunglobulin G- und Komplement C_3-Ablagerungen nachgewiesen werden.

Auch LEE et al. (1965), WATANABE et al. (1976) und GEOFFREY et al. (1977) berichteten über glomeruläre Schädigungen der Nieren bei goldbehandelten Patienten, welche einer membranösen Glomerulonephritis entsprachen. WATANABE wies überdies den direkten toxischen Effekt des Goldes auf das tubuläre Epithel nach. Die tubulären Epithelzellen zeigten eine ausgeprägte vakuolige Degeneration. In den Vakuolen waren zum Teil Lipide, zum anderen Teil goldspeichernde Zytosomen enthalten.

BRASS und LAPP (1969) beschrieben die Veränderung des Mesangiums bei der Goldnephropathie. Die mesangiale Matrix war verbreitert und von gleicher Beschaffenheit wie die verdickte Basalmembran.

In jüngster Zeit gelang es, in den Tubuli von Patienten mit einer Goldnephropathie Gold nachzuweisen (BURGER et al., 1979).

2.2.2 Experimentell induzierte Nierenveränderungen mit Gold

NAGI et al. (1971) untersuchten die Goldnephropathie bei Ratten in Abhängigkeit von der Dosis der applizierten Goldmenge. Tiere, welche 1 mg Natriumaurothiomalat 12 mal im Abstand einer Woche erhalten hatten, bekamen zwei Wochen nach der ersten Injektion schnell eine massive Proteinurie. Die renalen Schäden beschränkten sich auf eine degenerative Veränderung der Epithelzellen des proximalen Tubuluskonvolutes. Veränderungen am Glomerulus wurden nicht beschrieben. Bei Injektion von nur 0,025 mg Natriumaurothiomalat 12 mal im Abstand einer Woche entwickelten die Tiere während der Behandlung eine langsam progrediente Nierenerkrankung. Diese manifestierte sich in einer Proteinurie, die nach Absetzen der Goldapplikation nicht weiter zunahm. Histologisch fand sich eine membranöse Nephropathie mit Verdickung der glomerulären Basalmembran und elektronendichten Ablagerungen vom Immunkomplextyp. Das Gold war anfangs hauptsächlich in den Epithelzellen des proximalen Tubuluskonvolutes, später auch in den distalen Tubuli, dem interstitiellen Zwischengewebe und in den Glomeruli nachweisbar. Die Epithelzellen der proximalen Tubuluskonvolute beider Versuchsgruppen zeigten degenerative Veränderungen der cytoplasmatischen Organellen. Davon hauptsächlich betroffen waren die Mitochondrien, welche aufgequollen waren und ihre Struktur verloren hatten. Daneben enthielten einige der tubulären Zellen Proteintropfen.

Nach einer einmaligen subcutanen Injektion bei Ratten von 5 ml/kg/KG wässriger Natriumaurothiosulfatlösung mit einer darin enthaltenen Menge von 50 mg Natriumaurothiosulfat entsprechend 18,70 mg metallischem Gold, beschrieben GANOTE et al. (1966) nachfolgende Versuchsergebnisse und diskutierten eine zeitabhängige Goldablagerung im Tubulusepithel. Als erste Veränderung der Nieren zeigte sich eine schwere Zerstörung der terminalen Segmente des proximalen Tubulus mit

Schwellung des Tubulusepithels, steigender Eosinophilie im Cytoplasma und geringer Zellpyknose, die später in eine Nekrose überging. Elektronenmikroskopisch imponierten eine Schwellung der Mitochondrien sowie eine Dilatation der cytoplasmatischen Vesikel, des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates.
Abhängig von der Zeit, die seit der Injektion des Natriumaurothiosulfates verstrichen war, sah man zwei Typen von Einschlüssen in den nekrotischen Zellen. In den ersten 8 Stunden überwogen runde, homogene, refraktile gelbe Einschlüsse im apikalen Cytoplama des Tubulusepithels und im Bürstensaum der proximalen Tubuluszellen, die danach auch im glomerulären Epithel nachweisbar waren. Elektronenmikroskopisch bestanden diese Ablagerungen aus elektronendichtem Material. Da die Partikel zur Zeit hoher renaler Goldclearence auftraten, darf man annehmen, daß deren Bildung in Relation zur intraluminalen Goldkonzentration stand.
Nach 8 Stunden zeigte sich ein anderer Einschlußtyp, offensichtlich als Ergebnis einer steigenden Akkumulation des goldhaltigen Materials in Zellzytosomen. Eine Entwicklung von zunächst kleinen Granula, die häufig in tubulären Proteintropfen lagen, bis zu großen umgrenzten Einschlüssen war zu erkennen. Oft waren in einer Zelle sämtliche Stadien der Einschlußentwicklung gleichzeitig zu sehen.

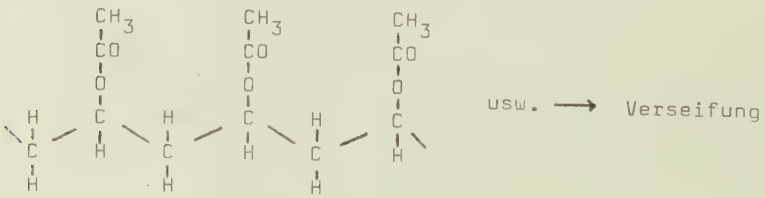
STUVE und GALLE (1970) und STEIN et al. (1976) kamen zu dem Schluß, daß es sich bei diesen sekundären Lysosomen und heterogenen Körperchen vermutlich um zerstörte Mitochondrien handelt. Die Mitochondrien regulieren normalerweise über selektiv bindende Kationen die intrazelluläre Ionenverteilung. Große Mengen von Goldionen könnten zur Überladung und zum Untergang der Mitochondrien führen.

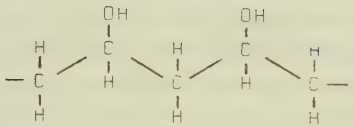
Ähnliche Goldeinschlüsse, wie sie von GANOTE et al. (1966) lichtmikroskopisch in Tubuluszellen gesehen und elektronenmikroskopisch als Lysosomen mit strukturierten Einschlüssen

dargestellt wurden, beschrieben andere Untersucher in glomerulären Zellen (STRUNK und ZIFF, 1970). In ihren Versuchen zeigten alle Ratten nach Natriumaurothiomalatinjektionen identische Nierenveränderungen. Goldeinschlüsse konnten in tubulären und glomerulären Zellen nachgewiesen werden. Die glomerulären epithelialen, endothelialen und mesangialen Zellen erschienen im wesentlichen normal bis auf geringe Veränderungen in Form von pinozytotischen Bläschen und lysosomalen Strukturen. Die Partikel in den lysosomalen Strukturen waren ausgesprochen elektronendicht und hatten eine variable Größe zwischen 60 und 200 Å im Durchmesser. Einige erschienen als isolierte Verdichtungen innerhalb der Vakuolen. Diese fanden sich in epithelialen und endothelialen Glomeruluszellen in linearer Anordnung vor einem linear strukturierten, weniger elektronendichten Hintergrund. In den Mesangiumzellen jedoch war in einigen cytoplasmatischen Einschlüssen die linear strukturierte Hintergrundmatrix weniger auffällig, und die Partikel schienen eher wahllos innerhalb der Vakuolen verteilt zu sein. Die Ursache sieht STRUNK in der Aktivität lysosomaler Enzyme. Diese ist in den Mesangiumzellen wesentlich höher als in den übrigen glomerulären Zellen. Daher erhalten die mesangialen Lysosomen einen relativ geringeren Schutz durch das Goldthiomalat.

2.3 Eigenschaften von Polyvinylalkohol (PVA)

PVA ist die polymerisierte Form eines ungesättigten Vinylalkohols (CH_2=CHOH). Es wurde 1924 nach folgender Reaktion entdeckt:





Polyvinylalkohol

Die technische Herstellung von PVA erfolgt auch heute im Prinzip nach diesem Verfahren, wobei vorzugsweise in alkalischem Medium unter Verwendung eines alkalischen Katalysators gearbeitet wird (alkalische Alkoholyse).
Kennzeichnend für die PVA-Polymere ist ihre Löslichkeit in Wasser. Die Viskosität der wässrigen Lösungen wird vom Polymerisationsgrad des PVA-Polymers bestimmt. Daneben ist für die Eigenschaften der Hydrolisierungsgrad maßgebend. Die Verseifung des Polyvinylacetats kann praktisch vollständig erfolgen oder bei einem bestimmten Hydrolisierungsgrad unterbrochen werden (teilverseifte Produkte)(Merkblatt Polyviol 1978).
Chemisch ist PVA inert (LESLIE et al., 1977). PVA wird nur in geringer Menge metabolisiert und vom Körper ausgeschieden. Der Nachweis von PVA in Zellen kann mit Kongorot-Färbung erbracht werden (HALL und HALL, 1962).

2.3.1 Tierexperimentelle Studien mit PVA

Untersuchungen bei Ratten nach subcutaner Injektion von PVA mit einem Molekulargewicht von etwa 133 000 zeigten, daß PVA vom RHS aufgenommen wird (HALL und HALL, 1962, 1963 a). Die stärkste Akkumulation von PVA zeigte sich nach Kongorot-Färbung in den Glomeruli, in der Milz, den Lymphknoten und der Leber. Das PVA (Molekulargewicht 133 000) führte zu einer Vergrößerung von Herz, Niere, Milz und Leber, wohingegen der Thymus atrophierte. Makroskopisch zeigten die stark vergrößerten Nieren fleckchenartige weiße Läsionen oder waren gelb und granuliert. Die Glomeruli der PVA-behandelten Ratten waren vergrößert und auffällig stark ge-

lappt. Die Blutzirkulation in den betroffenen Glomeruli war reduziert. Viele Tubuluslumina waren von hyalinen oder granulären Massen verstopft. Endothel- und Epithelzellen waren diffus angeschwollen durch PVA-Ablagerungen von unterschiedlicher Form und Größe. Gleiche Ablagerungen fanden sich auch in peripheren Kapillarschlingen und im Kapselraum. In den Glomeruli wurde PVA in Schaumzellen ähnlichen Zellen gefunden. Klinisch entwickelten die Ratten ein nephrotisches Syndrom. Dieses schloß in extremen Formen eine Hypertonie mit Gefäßveränderungen, Polydipsie, Anämie, Proteinurie, periphere Ödeme und Aszites mit ein (HALL und HALL, 1962, 1963 b).

Untersuchungen mit verschiedenen PVA-Polymeren (Molekulargewichte zwischen 37 000 und 185 000) führten in allen Fällen zu PVA-Ablagerungen in den Rattennieren (HALL und HALL, 1963a). Intensität und Ort der Ablagerungen waren abhängig von der Größe der Polymere. Die großen Polymere verursachten eine Vergrößerung der Nieren mit schweren glomerulären PVA-Infiltrationen. Die Hälfte der Tiere entwickelte dabei eine mäßige arterielle Hypertonie, vaskuläre Läsionen fehlten. Die kleineren Polymere dagegen verursachten die vordem bereits beschriebenen schwerwiegenden Nierenveränderungen.

Neuere Studien versuchen mit Hilfe von PVA (Molekulargewicht 72 000) den Mechanismus des mesangialen Klärsystems aufzuklären (STERZEL et al., 1976). Ratten wurde 28 Tage lang täglich eine 5 %ige wässrige Lösung von PVA subcutan injiziert. Nach dieser Behandlung zeigte das Mesangium deutliche Veränderungen. Die Mesangiumzelle selbst wurde größer und ausladend. In der verbreiterten Mesangiummatrix fanden sich elektronendichte Ablagerungen, wobei es sich sehr wahrscheinlich um PVA-Ablagerungen handelte. Gleiches Material fand sich in Vakuolen im Cytoplasma der Mesangiumzellen. Häufig sah man mesangiale Zellfortsätze, die sich in die glomerulären Kapillarwände vorschoben. Mit semiquantitativen immunhistologischen Methoden konnte gezeigt wer-

den, daß bei den PVA-vorbehandelten Ratten die Aufnahme in den und die Ausscheidung aus dem Glomerulus von Anti-Human-IgG deutlich abnahm.

2.4 Freund'sches Adjuvans

Freund'sches Adjuvans verstärkt die immunisierende Wirkung von Antigenen im Tierversuch. Es ist sowohl in kompletter als auch in inkompletter Form verwendbar. Die Adjuvantien werden durch Hitze sterilisiert (Compendium der Behring-Reagenzien 1977/78).

Freund'sches Adjuvans komplett (Behringwerke AG) hat folgende Zusammensetzung:
10 mg Mycobacterium tuberculosis (human), hitzeabgetötet, getrocknet
1,5 ml Mannit-Monooleat
8,5 ml Draceol (leichtes Mineralöl)

Freund'sches Adjuvans inkomplett (Behringwerke AG) enthält:
1,5 ml Mannit-Monooleat
8,5 ml Draceol (leichtes Mineralöl)

2.4.1 Tierexperimentelle Untersuchungen mit Freund'schem Adjuvans

1950 berichtete FRICK über die Entstehung einer akuten Glomerulonephritis nach intraperitonealer Injektion von Freund'schem Adjuvans.
OKUDA et al. (1965) fanden nach 8 bis 10 intraperitonealen Injektionen von 0,25 ml Freund'schem Adjuvans bei fünf Ratten fokale Globulin-Ablagerungen im Gewebe der meisten Glomeruli. Eine der fünf Ratten entwickelte eine milde vorübergehende Proteinurie.
PRICE (1978) beschrieb, daß nach dreimaliger intraperitonealer Injektion von 1 ml PBS (phosphate buffered saline)

und 1 ml komplettem Freund'schem Adjuvans 23 von 25 weiblichen und 22 von 31 männlichen norwegischen Albinoratten einen Aszites entwickelten.
Bereits 1959 hatten HEYMANN et al. die Entwicklung von Ödemen und Aszites nach 2 bis 3maliger intraperitonealer Injektion bei Ratten erwähnt.

Die Applikation von Freund'schem Adjuvans führt an der Niere zu verschiedenen morphologischen Veränderungen. Freund'sches Adjuvans erhöht damit die Vulnerabilität des Nierengewebes, wodurch immunologische Reaktionen eine Verstärkung erfahren (HEYMANN et al., 1959, CUPPAGE, 1965, WATSON et al., 1965, HEYMANN et al., 1970).

Von HEYMANN et al. (1959) ist erstmals die Entwicklung einer schweren Nephritis nach intraperitonealer Immunisation mit homologen und autologen Nierensuspensionen mit Freund'schem Adjuvans beschrieben worden. Wenn Freund'sches Adjuvans in einer Dosis von 0,25 ml in zweiwöchigen Abständen Ratten intraperitoneal injiziert wurde, entwickelten sich lediglich minimale histologische Veränderungen im Glomerulus, die mikroskopisch in der Gegend der Basalmembran zu finden waren. Eine Proteinurie war nicht nachweisbar. Die Erhöhung der Applikationsdosis auf 0,5 ml Freund'sches Adjuvans führte zur Entwicklung eines gering ausgeprägten nephrotischen Syndroms bei drei von zehn Ratten. Schwere Proteinurie, Hypoproteinämie, Hyperlipidämie und wesentliche histologische Veränderungen traten jedoch regelmäßig auf, wenn die intraperitonealen Injektionen mit Rattennierenhomogenat gelöst in komplettem Freund'schem Adjuvans erfolgten.

CUPPAGE (1965) untersuchte bei Ratten strukturelle und funktionelle Veränderungen nach einer intravenösen Injektion von 0,5 ml komplettem Freund'schem Adjuvans. Veränderungen zeigten sich danach in den Glomeruli und in den proximalen Schlingenkonvoluten. Die lichtmikroskopische Untersuchung ergab eine Vermehrung und Schwellung von Epithel- und

Endothelzellen. PAS-positives Material war vermehrt in der Basalmembran und im Mesangium zu sehen. Vereinzelt fanden sich Synechien zwischen Glomerulus und Bowmanscher Kapsel. 12 Wochen nach Versuchsbeginn war in einigen Glomeruli im Mesangium eine Zunahme von Zellen und Mesangiummatrix erkennbar.
Elektronenoptisch zeigte sich, daß das Cytoplasma von Endothelzellen und cytoplasmatische Ausläufer von Mesangiumzellen in die Kapillarlumina ragten. Epithel-, Endothel- und Mesangiumzellen enthielten einzelne membranumschlossene Einschlüsse variabler Dichte. Tubuläre Schädigungen verschiedenen Ausmaßes mit Zelldestruktion und Abstoßung destruierter Zellen in das Tubuluslumen lagen vor.

WATSON et al. (1965) verglichen die morphologischen Veränderungen der Nieren nach komplettem Freund'schem Adjuvans alleine und zusammen mit nephrotoxischem Antiserum. Lichtmikroskopisch waren die Veränderungen nach komplettem Freund'schem Adjuvans gering. Sie bestanden in Rundzellinfiltraten variablen Ausmaßes im Interstitium der Nieren und gelegentlicher Anwesenheit von PAS-positivem Material im Mesangium der Glomeruli.
War zusätzlich nephrotoxisches Antiserum appliziert worden, zeigten sich im Glomerulus eine geringe Hyperzellularität und im wesentlichen ähnliche, nur etwas verstärkte Veränderungen wie in der Freund'schen Adjuvans-Gruppe.
Elektronenmikroskopisch waren die Endothelzellen fokal geschwollen und die Basalmembran unregelmäßig verdickt und von homogener Feinstruktur. Später war die Basalmembran diffus verdickt und die Epithelzellen in der Nähe der Basalmembran waren segmental hypertrophiert. Die oben beschriebenen Veränderungen waren deutlicher ausgeprägt. Darüberhinaus zeigte das Mesangium eine ausgeprägte Zellvermehrung.
Die Beobachtungen zeigten die nephrotoxische Potenz des Freund'schen Adjuvans und seine Fähigkeit, nach einer Antigen-Injektion die Antikörperreaktion bzw. die autologe

Phase zu verstärken.

Dem Freund'schen Adjuvans wird neben dem adjuvanten Effekt bei verschiedenen Glomerulonephritismodellen die Fähigkeit zur RHS-Stimulation zugesprochen (RUPP et al., 1960). Kaninchen erhielten intravenös komplettes Freund'sches Adjuvans. Es resultierte eine deutliche Proliferation der RHS-Zellen, des Gefäßendothels und der interstitiellen Gewebe in vielen Organen. Neben Lunge, Milz und Herz waren die Nieren am schnellsten und stärksten befallen. Dabei waren die Veränderungen in der Niere auf wenige Glomeruli begrenzt und innerhalb eines Glomerulus segmental ausgeprägt. Die Zahl der befallenen Glomeruli und der Schweregrad der Veränderungen nahmen mit der Anzahl der Injektionen von Freund'schem Adjuvans zu. Die Alterationen waren vergleichbar mit denen bei experimentellen Glomerulonephritiden vom hypersensitiven Typ.

3. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material und Methodik

Vier Wochen alte, 200 bis 250g schwere weibliche Wistarratten wurden in 6 Gruppen von je 10 Tieren eingeteilt, davon eine Kontrollgruppe. Sie wurden im Tierstall unter standardisierten Bedingungen bei Beachtung des Tag- Nachtrhythmus gehalten. Ernährt wurden sie mit Trockenfutter der Firma Altromin und Wasser ad libitum. Als Substanzen wurden verabreicht:

1. wässrige Lösung von Natriumaurothiomalat (Tauredon; Byk Gulden - Au)
2. 5% wässrige Suspension von Polyvinylalkohol (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn; Molekulargewicht 72000 - PVA)
3. komplettes Freund'sches Adjuvans (Behring-Institut - FA)
4. physiologische Kochsalzlösung

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

Gruppe I: injizierte Substanz: Physiologische Kochsalzlösung, 2ml intramuskulär 1X/Woche

Gruppe II: injizierte Substanz: Natriumaurothiomalat (Au), 0,03mg intramuskulär 1X/Woche bis zum 8. Monat

Gruppe III: injizierte Substanz: Polyvinylalkohol (PVA) 50mg/100gKG subcutan täglich vom 1. bis zum 28. Tag, danach 14-tägig bis zum 8. Monat

Gruppe IV: injizierte Substanzen: PVA und Au
Injektion von PVA wie in Gruppe III, zusätzlich ab dem 21. Tag 0,03mg Au intramuskulär 1X/Woche wie in Gruppe II bis zum 8. Monat

Gruppe V: injizierte Substanzen: Au und FA
Injektion von Au wie in Gruppe II, zusätzlich 0,25ml FA 1X/Woche intraperitoneal bis zum 8. Monat

Gruppe VI: injizierte Substanzen: PVA und Au und FA
Die Injektionen erfolgten entsprechend den Gruppen III und V

Vier Monate nach Versuchsbeginn wurden die Tiere in Äthernarkose unilateral links nephrektomiert und nach acht Monaten in Äthernarkose getötet.

Während der ersten vier Monate erfolgte eine wöchentliche Bestimmung des Gewichts jedes Versuchstiers.

Die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin wurde 14-tägig halbquantitativ (Teststreifen des N-Combur-Test der Firma Boehringer Mannheim) während der gesamten Versuchsdauer gemessen.

Am Versuchsende wurde eine Bestimmung des Kreatinins im Serum mit alkalischer Pikratlösung (Jaffe-Reaktion) vorgenommen.

Bei der Tötung der Tiere nach acht Monaten erfolgte eine makroskopische Inspektion des Rattensitus. Hierbei wurde die zweite Niere entnommen und entsprechend der nach dem vierten Monat entnommenen aufgearbeitet.

Morphologische Aufarbeitung des Nierengewebes:
Zur Histologie wurde das Nierengewebe in 10%iger Formalinlösung fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin (HE), Elastica-van Gieson (E.v.G.), Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) und Kongorot gefärbt (Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf - Direktor Professor Dr. W. Horth). Von jeweils 30 Glomeruli eines Schnittes wurden die Zellen lichtmikroskopisch bei 350-facher Vergrößerung ausgezählt. Dabei wurde nicht differenziert zwischen Endothelzellen, Epithelzellen und Mesangiumzellen. Immunhistologisch wurde das Gewebe nach einer standardisierten Methode angefärbt (ALTROGGE, 1980). Die elektronenoptische Aufarbeitung erfolgte nach den Richtlinien des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf.

3.2 Versuchsergebnisse

3.2.1 Gewichtsverlauf bei den Versuchstieren bis zum Ende des vierten Versuchsmonats

Zu Beginn der durchgeführten Versuche und gegen Ende des vierten Versuchsmonats fanden sich bei den Ratten folgende durchschnittliche Körpergewichte:

Tab. 1: Gewichtsverlauf bei den Ratten bis zum Ende des vierten Versuchsmonats

	VERSUCHSBEGINN	NACH 4 MONATEN
Gruppe I (NaCl)	240,0g	255,8g
Gruppe II (Au)	227,9g	247,7g
Gruppe III (PVA)	245,0g	265,0g
Gruppe IV (Au/PVA)	235,6g	258,8g
Gruppe V (Au/FA)	252,4g	292,9g
Gruppe VI (Au/FA/PVA)	231,8g	285,6g

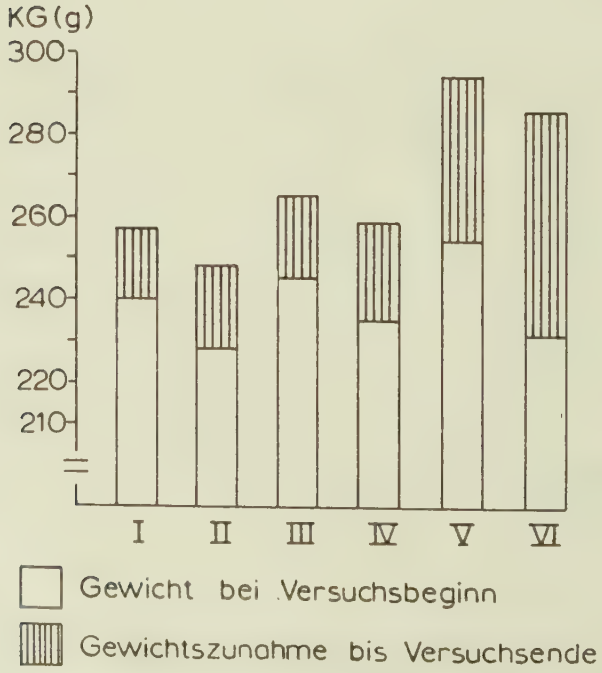
NaCl - physiologische Kochsalzlösung
Au - Natriumaurothiomalat
PVA - Polyvinylalkohol
FA - Freund'sches Adjuvans

Die prozentuale Gewichtszunahme beträgt, wenn das Ausgangsgewicht zu Versuchsbeginn gleich 100% gesetzt wird, in Gruppe I 6,9%, in Gruppe II 8,7%, in Gruppe III 8,2%, in Gruppe IV 9,8%, in Gruppe V 16% und in Gruppe VI 22% (Abb. 2).

Jeweils zwei Rattten in Gruppe V und VI wurden bereits in der siebten und achten Woche nach Versuchsbeginn wegen starkem Aszites getötet. Die beiden Ratten der Gruppe V hatten zum Zeitpunkt der Tötung ein Gewicht von 520g und 530g. Die Gewichte der vorzeitig getöteten Ratten in Gruppe VI betrugen 540g und 660g. Bei der Ermittlung der Durchschnittsgewichte am Ende des vierten Versuchsmonats wurden diese vier Ratten nicht berücksichtigt.

Abb. 2

Gewichtsverhalten in den verschiedenen Versuchsgruppen



3.2.2 Semiquantitative Proteinbestimmung im 24-Stunden-Sammelurin

Vor Applikation der untersuchten Substanzen zeigte sich bei allen Ratten eine Proteinausscheidung von (+). Bis zum Zeitpunkt der unilateralen Nephrektomie fand sich eine Proteinurie von ++ in Gruppe III und V; in Gruppe IV und VI lag eine Proteinurie von +++ vor. In Gruppe I und II traten keine Veränderungen der Ausgangswerte auf. Im weiteren Verlauf nach der Nephrektomie kam es lediglich in Gruppe II zu einer Änderung der Proteinausscheidung von (+) nach ++ (Tab. 2).

Tab. 2: Zeitlicher Verlauf der Proteinausscheidung in den Versuchsgruppen I bis VI während der Versuchsdauer dargestellt an drei von insgesamt sechzehn Messungen

	1. MESSUNG VOR SUBSTANZAPPL.	2. MESSUNG VOR NEPHREKTOMIE	3. MESSUNG VOR TÖTUNG
Gruppe I (NaCl)	(+)	(+)	(+)
Gruppe II (Au)	(+)	(+)	++
Gruppe III (PVA)	(+)	++	++
Gruppe IV (Au/PVA)	(+)	+++	+++
Gruppe V (Au/FA)	(+)	++	++
Gruppe VI (Au/FA/PVA)	(+)	+++	+++

(+) - Spur Protein
\+ - 25mg/100ml Protein
++ - 75mg/100ml Protein
+++ - 500mg/100ml Protein

NaCl - physiologische Kochsalzlsg.
Au - Natriumaurothiomalat
PVA - Polyvinylalkohol
FA - Freund'sches Adjuvans

3.2.3 Kreatininwerte im Serum am Versuchsende

Am Versuchsende wurden die in Tab. 3 aufgeführten durchschnittlichen Kreatininwerte im Serum ermittelt.

Tab. 3: Durchschnittliche Serumkreatininwerte der Ratten in den Versuchsgruppen I bis VI am Versuchsende

Gruppe I (NaCl)	0,7g/dl
Gruppe II (Au)	1,2g/dl
Gruppe III (PVA)	1,0g/dl
Gruppe IV (Au/PVA)	1,0g/dl
Gruppe V (Au/FA)	1,0g/dl
Gruppe VI (Au/PVA/FA)	1,0g/dl

NaCL - physiologische Kochsalzlösung
Au - Natriumaurothiomalat
PVA - Polyvinylalkohol
FA - Freund'sches Adjuvans

3.2.4 Bestimmung der Zellzahl pro Glomerulus

Die Ermittlung der Zellzahl pro Glomerulus in den nach vier Monaten explantierten Nieren ohne Differenzierung zwischen Mesangium-, Endothel- und Epithelzellen erbrachte für die jeweilige Gruppe folgende auf ganze Zahlen auf- bzw. abgerundeten Durchschnittszahlenwerte.

Tab. 4: Durchschnittliche Zellzahl pro Glomerulus nach vier Monaten in den verschiedenen Versuchsgruppen

Gruppe I (NaCl)	38 Zellen/Glomerulus
Gruppe II (Au)	40 Zellen/Glomerulus
Gruppe III (PVA)	44 Zellen/Glomerulus
Gruppe IV (Au/PVA)	52 Zellen/Glomerulus
Gruppe V (Au/FA)	45 Zellen/Glomerulus
Gruppe VI (Au/PVA/FA)	59 Zellen/Glomerulus

NaCl - physiologische Kochsalzlösung
Au - Natriumaurothiomalat
PVA - Polyvinylalkohol
FA - Freund'sches Adjuvans

3.2.5 Makroskopische Veränderungen im Rattensitus am Versuchsende

Gruppe I bis IV

Der Rattensitus in den Versuchsgruppen I bis IV war bei Inspektion unauffällig.

Gruppe V

In dieser mit Natriumaurothiomalat und Freund'schem Adjuvans behandelten Gruppe fand sich bei allen Tieren eine ungefähr anderthalbfach gegenüber den Kontrolltieren vergrößerte Niere.

Die Nierenoberfläche war unauffällig.
Ein Teil der Tiere wies eine Splenomegalie auf. Häufig bestand eine Perisplenitis, zum Teil mit dichtem Granulationsgewebe. Das viscerale Peritoneum war glatt. Parietales Peritoneum und Bauchdecke waren verklebt. Zwischen Peritoneum und Bauchdecke sowie Bauchdecke und Retroperitoneum lagen zahlreiche vergrösserte Lymphknoten.
Adhäsionen der Darmschlingen untereinander waren gehäuft nachweisbar.

Gruppe VI
Bei den Ratten dieser Gruppe, welche die Kombination Polyvinylalkohol, Natriumaurothiomalat und Freund'sches Adjuvans erhalten hatten, waren die Nieren bis zu zweimal so groß wie bei den Kontrolltieren. Die Nierenoberflächen waren blaßgrün bis gelb und zeigten disseminierte punktförmige weiße Flecken, die auch auf der Schnittfläche nachweisbar waren. Dunkelrotes Nierenmark war scharf von der Rinde abgesetzt.
Der Situs zeigte ein glattes Peritoneum und wies an den Injektionsstellen hirsekorngroße cystische Veränderungen sowie Verwachsungen zwischen Bauchdecke und Peritoneum auf.

3.2.6 Histologische, elektronenoptische und immunpathologische Befunde

Gruppe I
In Gruppe I zeigte sich ein normales lichtmikroskopisches Bild der Nieren vier und acht Monate nach Versuchsbeginn.

Gruppe II (Abb. 3a-3f)
Vier Monate nach Beginn der Goldapplikation ließen sich durch Markierung mit FITC-anti-IgG diskrete IgG-Ablagerungen sowie Komplementfaktor C_3 innerhalb des Glomerulus nachweisen. Sonstige glomeruläre Veränderungen waren nicht zu sehen.
Nach acht Monaten ließ sich eine Progredienz der granulären Immunkomplexablagerungen erkennen. Elektronenoptisch entsprachen diesen Ablagerungen diskrete subepitheliale osmiophile Präzipi-

tate.
Im Bereich des Mesangiums entwickelte sich eine Verbreiterung der Matrix und eine wechselnd starke fokale mesangiale Zellproliferation.
Das Basalmembranmaterial war segmental vermehrt. Verschiedentlich waren Kapselsynechien erkennbar.

Gruppe III (Abb. 4a-4d)
Immunpathologisch fanden sich weder nach vier noch nach acht Monaten Ablagerungen von Immunglobulinen oder Komplement.
PVA stellte sich in der Kongorotfärbung als rot angefärbte Substanz dar. Bei schwacher Vergrößerung zeigte sich eine Zunahme der PVA-Speicherung vom Mark zur Rinde hin. Bei stärkerer Vergrößerung lag PVA vor allem in den Glomeruli, aber auch in den glomerulusnahen Lymphgefäßen, sowie in den Lymphgefäßen des Nierenmarks der Papillenspitzenregion. In den Glomeruli nahm die PVA-Ablagerung zum Gefäßpol hin deutlich zu. Vereinzelte PVA-Partikel lagen im Lumen des glomerulären Schlingenkonvolutes. Die Basalmembran war in jedem Falle nicht verbreitert und wies subepithelial keine Präzipitatablagerungen auf. Endothel und Deckepithel waren nicht geschwollen und zeigten keine intrazellulären Veränderungen der Organellen oder PVA-Partikel. Der Bowman'sche Kapselraum erschien eingeengt, die Bowman'sche Kapsel ohne pathologische Veränderungen.
Ausläufer von Mesangiumzellen streckten sich in das Kapillarlumen vor und enthielten kleine PVA-Vakuolen. Letztere waren von einer Membran umgeben. Das PVA stellte sich in den Vakuolen entweder als homogene schwarze oder feingranuläre oder netzartig ausgespannte Speichersubstanz dar. Die PVA-Vakuolen lagen häufig auffällig kernnahe und stülpten den Zellkern halbmondförmig ein.
Histologisch am ausgeprägtesten imponierten die von uns als große PVA-Vakuolen bezeichneten Speicherphänomene. Sie lagen intramesangial und nahmen hiluswärts an Zahl und Größe zu. Sie wurden begrenzt von einer mehrschichtigen Lage basalmembranähnlichen Materials, in das Mesangiumzellen eingeschlossen waren. Innerhalb der großen Vakuolen lagen größtenteils

ein dem PVA entsprechendes granuläres und zum Teil homogenes Material, aber vereinzelt auch kleine Vakuolen sowie Zelltrümmer. Das Mesangium war durch die großen Vakuolen meist auseinandergedrückt und komprimierte die in ihrer Nähe liegenden Kapillarschlingen.
Des weiteren fanden sich PVA-Partikel frei in der Mesangiummatrix; außerdem in juxtaglomerulären Lymphgefäßen. Diskrete PVA-Partikel fanden sich in der Papillenspitzenregion. Die Mesangiumzellen waren nicht signifikant vermehrt, das Interstitium nicht verbreitert und die interstitiellen Gefäße ohne pathologische Veränderungen.

Gruppe IV (Abb. 5a-5e)
Immunpathologisch fanden sich keine Ablagerungen von Immunglobulinen oder Komplement sowohl nach vier als auch nach acht Monaten.
Die Übersichtsvergrößerung zeigte ebenso wie in der Gruppe III eine Zunahme der Speicherphänomene vom Nierenmark zur Nierenrinde hin. Die in der Gruppe III beschriebenen intramesangialen großen PVA-Vakuolen hatten an Zahl und Größe deutlich zugenommen. Die Glomeruli hatten zum Teil infolge einer Auseinanderdrängung des Mesangiums durch die großen und zahlreichen PVA-Vakuolen ein kleeblattförmiges Aussehen, die leeren Kapillarschlingen waren noch stärker als in Gruppe III in derartig betroffenen Glomeruli eingeengt. Ein qualitativ formaler Unterschied der großen und kleinen PVA-Vakuolen bestand nicht. Noch mehr als in der Gruppe III kam die hiluswärts zunehmende PVA-Speicherung in den Glomeruli zum Ausdruck. Die Speicherphänomene unterschieden sich nach vier und nach acht Monaten quantitativ und qualitativ nicht eindeutig. In den Tubuli waren gegenüber der Gruppe III mehr Heterophagosomen ausgebildet. Keine Heterophagosomen wurden im Endothel und im Deckepithel identifiziert. Interstitium und interstitielle Gefäße ließen keine pathologischen Veränderungen erkennen. Die juxtaglomerulären und papillennahen Lymphgefäße enthielten in der Kongorot-Färbung

reichlich PVA in feingranulärer Ablagerungsform. Die Basalmembran war normal breit und wies weder subepithelial noch subendothelial Ablagerungen osmiophiler Präzipitate auf. Die Glomerulusabschnitte ohne große Vakuolen ließen eine deutliche Proliferation der Mesangiumzellen erkennen. Den schwerwiegenden histologischen Alterationen in mindestens 80% der Glomeruli stand bei einem Serumkreatininwert von 1,0g/dl keine höhergradige Funktionsminderung gegenüber. Eine Steigerung einer Proteinurie auf 500mg/100ml bis zum Ende des vierten Monats wurde gemessen. Ein Unterschied zwischen dem vierten und dem achten Monat bestand nicht.
Zusammenfassend wurde in der Gruppe IV eine Zunahme der glomerulo- und tubulonephrotischen Komponente gegenüber der Gruppe III festgestellt. Wie in Gruppe III wurde kein positiver immunhistologischer Befund erhoben.

Gruppe V (Abb. 6a-6e)
Immunhistologisch stellten sich diffuse und globale granuläre endokapilläre und intramesangiale Depots von IgG, IgM und Komplementfaktor C_3 dar. Es überwog die endokapilläre Ablagerung. Am stärksten war IgG, am schwächsten C_3 abgelagert. Keine Immunglobuline oder Komplementfaktoren wurden außerhalb der Glomeruli identifiziert.
Die Glomeruli zeigten einen insgesamt vergrößerten Umfang des Kapillarschlingenapparates. Die Mesangiumzellen waren proliferiert, die Mesangiummatrix verbreitert. Elektronenoptisch entsprach dem eine Zunahme basalmembranartigen Materials im Mesangium. In den Kapillarlumina lagen zum Teil mononukleäre Zellelemente. Subendothelial fanden sich diskrete osmiophile Präzipitate. Die Endothelzellen waren geschwollen. Im Deckepithel, dessen Fußfortsätze nicht miteinander verschmolzen waren, lagen reichlich Heterophagosomen mit homogenem osmiophilem Material. In den Tubuli fanden sich diese Heterophagosomen in gleichem Ausmaße und gegenüber den Gruppen II, III und IV zahlenmäßig stärker ausgeprägt. Vereinzelt waren die intratubulären Mitochondrien degeneriert. Die tubulonephrotischen Veränderungen waren im

proximalen Tubulus stärker ausgeprägt als im distalen. Eine wesentliche Funktionseinschränkung zeigten die Tiere in dieser Gruppe nicht, ebensowenig eine höhergradige Proteinurie.

Gruppe VI (Abb. 7a-7i)
Immunhistologisch wurden nach vier Monaten granuläre Depots von IgG und Komplementfaktor C_3 gesehen. Nach acht Monaten waren die Immundepots von IgG und C_3 grobgranulärer und zum Teil schollig endokapillär sowie mesangial abgelagert. Zusätzlich ließen sich jetzt grobgranuläre Präzipitate von IgM darstellen.
Histologisch kam es nach vier Monaten zur Ausbildung rindenwärts betonter intraglomerulärer PVA-Vakuolen, deren Größe deutlich kleiner als in der Gruppe III war. Nach acht Monaten waren die Vakuolen so groß wie in der Gruppe III. Zusätzlich war zum Teil seenartig PAS-positives Material intramesangial ausgebildet, das im Gegensatz zu den großen Vakuolen nicht von basalmembranartigem Material eingekreist war. Mesangiumzellen und Endothelzellen waren proliferiert. In den proximalen Tubuli, und weniger stark in den distalen, fanden sich dicht nebeneinanderliegende Heterophagosomen mit homogenem osmiophilem Material, dazwischen immer wieder degenerierte Mitochondrien. Ebenso stark wie in der Gruppe IV lagen in den Lymphbahnen PVA-Partikel.
Eine Erhöhung des Kreatinins im Serum am Versuchsende wurde nicht gemessen, die Proteinurie lag in der gleichen Größenordnung wie in der Gruppe IV.

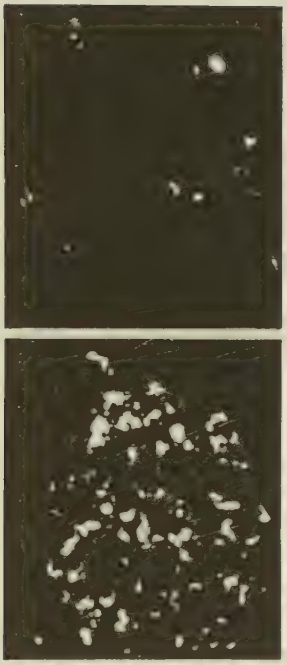


Abb. 3a und 3b Diskrete granuläre Immundepots von IgG vier Monate und starke Immundepots von IgG acht Monate nach i.m. Injektion von Gold (FITC-anti-IgG, 350X)

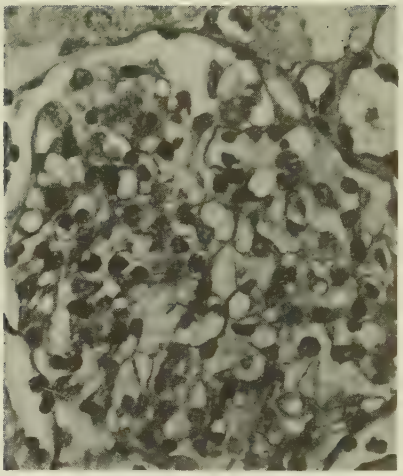


Abb. 3c Globale Proliferation der Mesangiumzellen acht Monate nach i.m. Injektion von Gold (HE, 380X)

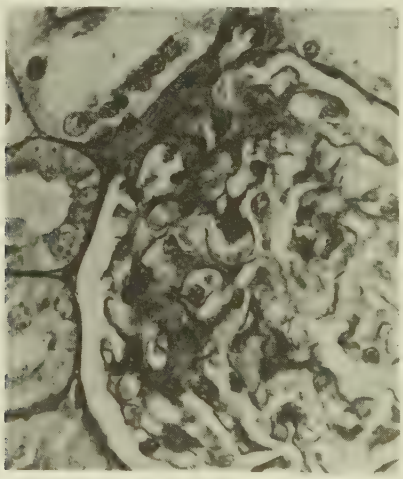


Abb. 3d Segmentale Verbreiterung der Mesangiummatrix acht Monate nach i.m. Injektion von Gold (HE, 380X)

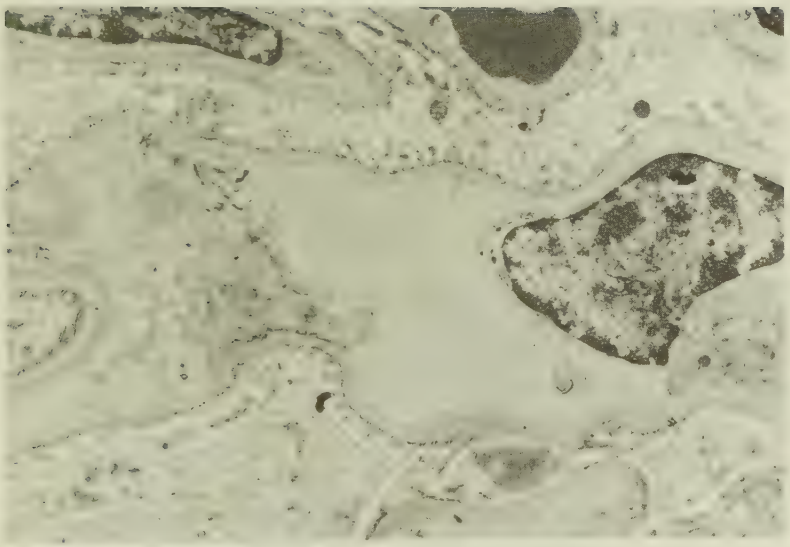


Abb. 3e Subepitheliale und intramesangiale osmiophile Depots acht Monate nach i.m. Injektion von Gold (EMK, 2400X)

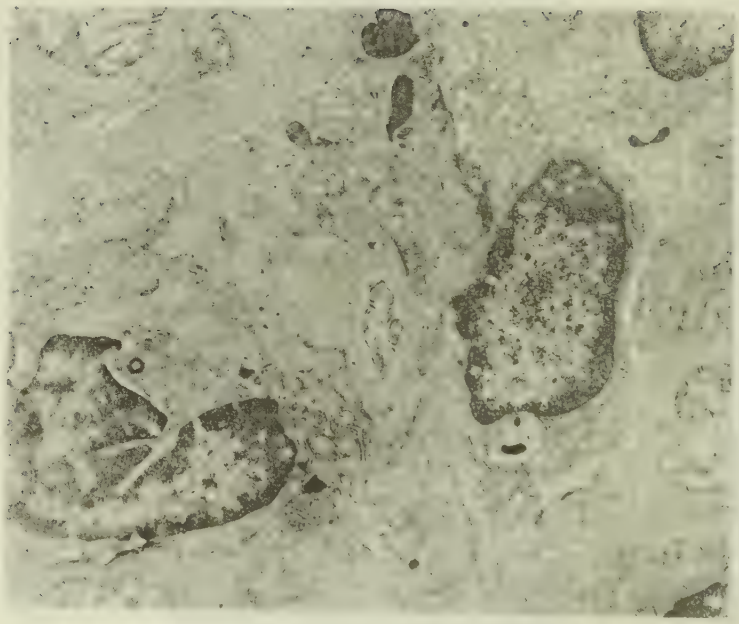


Abb. 3f Proliferation und Größenzunahme von Mesangium-
zellen acht Monate nach i.m. Injektion von Gold
(EMK, 2400X)

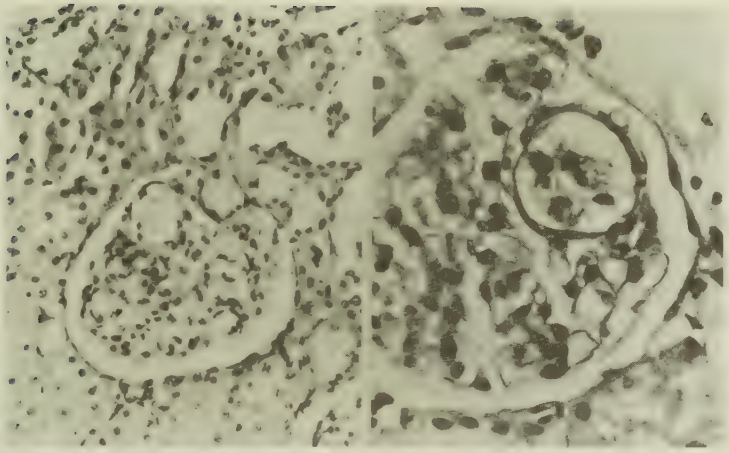


Abb. 4a Segmentale mesangiale Proliferation und große Speichervakuole in einem Glomerulus acht Monate nach s.c. Injektion von PVA (HE, 300X)

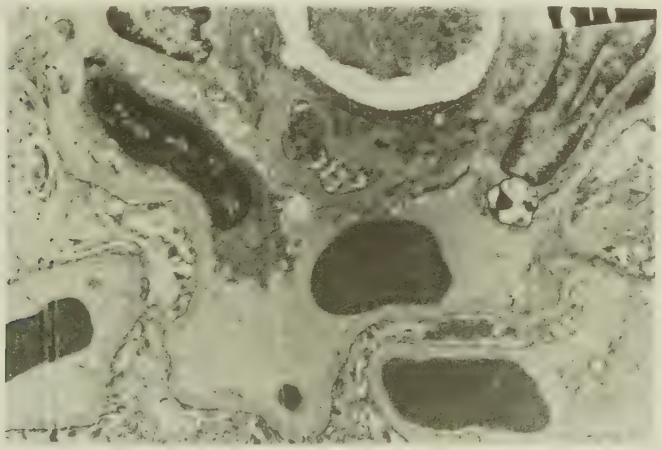


Abb. 4b Verbreiterung der mesangialen Matrix (links) und kleine Speichervakuole in einer Mesangiumzelle, die in das Kapillarlumen vorgeschoben ist. Rechts-basal Anschnitt einer großen mesangialen Speichervakuole. Acht Monate nach s.c. Injektion von PVA (EMK, 4000X)

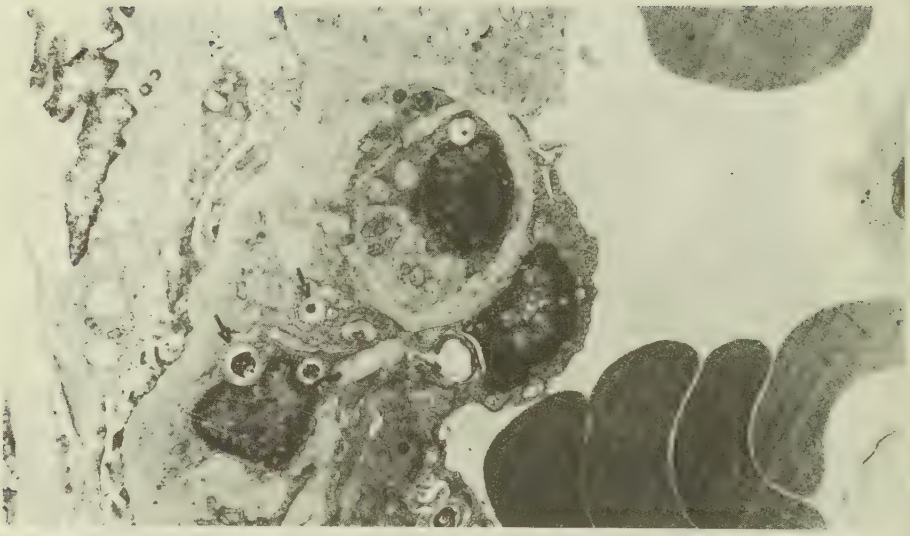


Abb. 4c Begrenzung einer Glomerulusschlinge durch ein breites mesangiales Proliferat mit Einschluß kleiner Speichervakuolen (Pfeile). Acht Monate nach s.c. Injektion von PVA (EMK, 3700X)

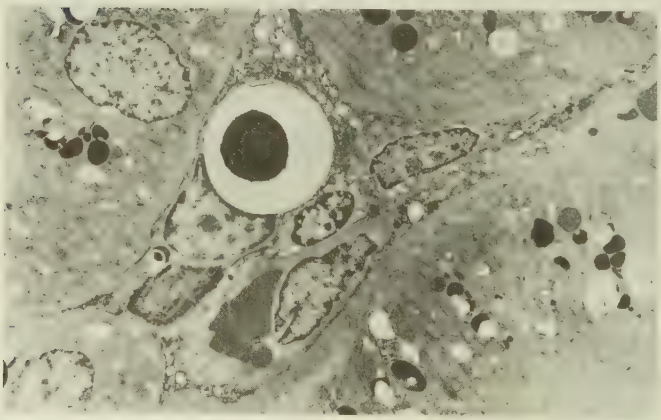


Abb. 4d Lymphgefäß mit PVA

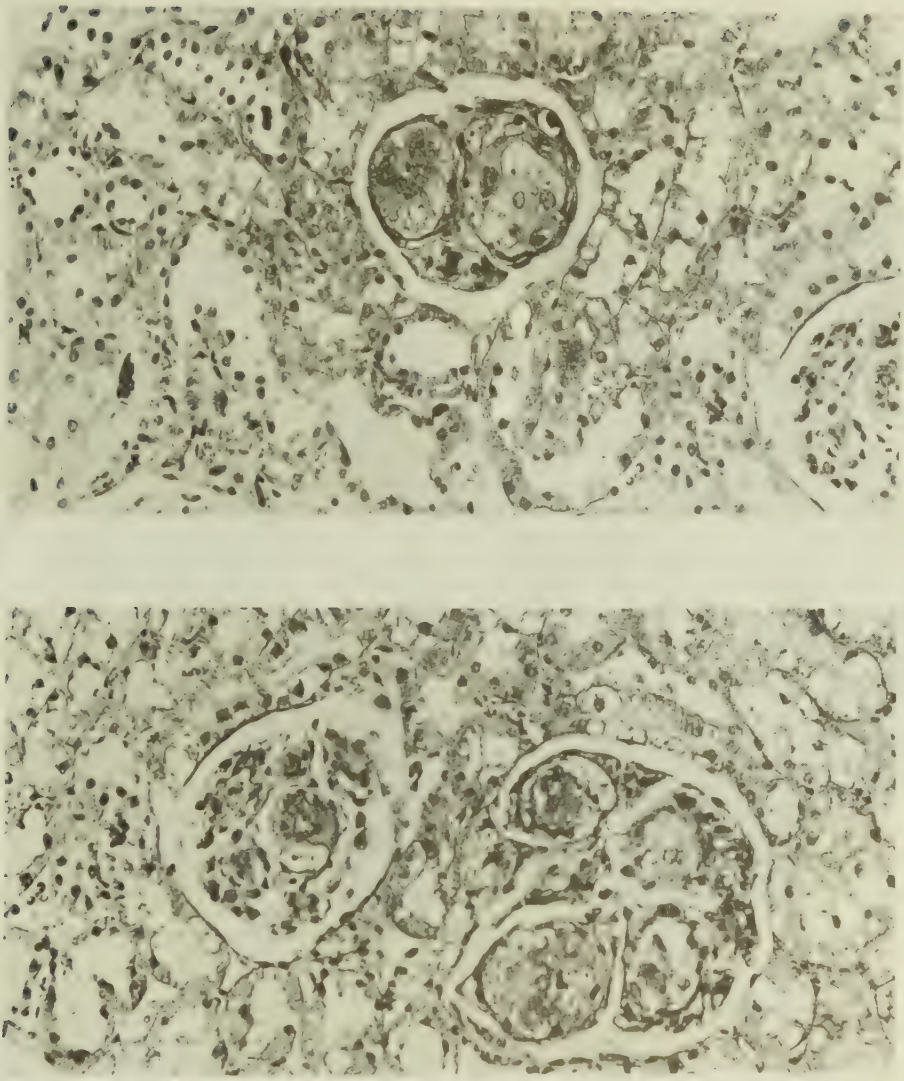


Abb. 5a und 5b Große glomeruläre Speichervakuolen mit Verklumpung und kleeblattförmiger Deformierung des glomerulären Schlingenapparates acht Monate nach Injektion von PVA + Gold. Grobvakuoläre Auflockerung des Hauptstückepithels (HE, 200X)

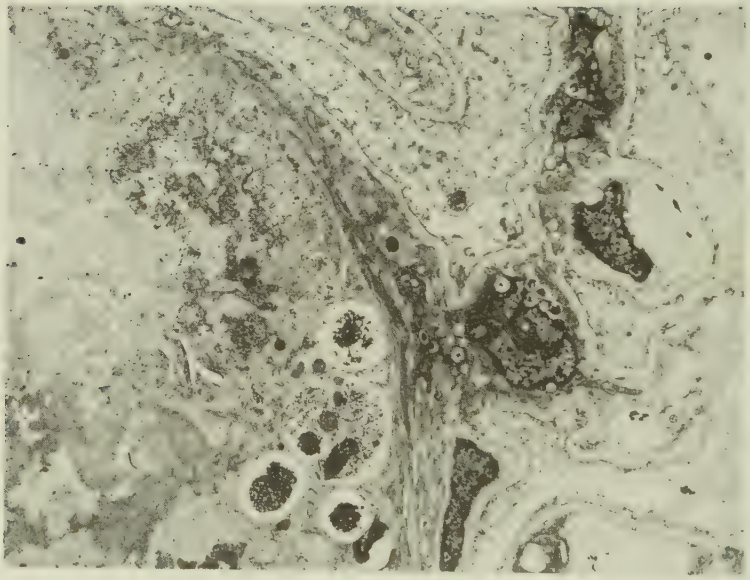


Abb. 5c Große mesangiale Speichervakuole (links) mit wechselnd dichten, teils homogenen, teils granulären Präzipitaten neben Kapillarschlingen mit intraluminalen elektronendichten Partikeln, die in Form kleiner Speichervakuolen auch in der angrenzenden Mesangiumzelle liegen. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold (EMK, 1800X)

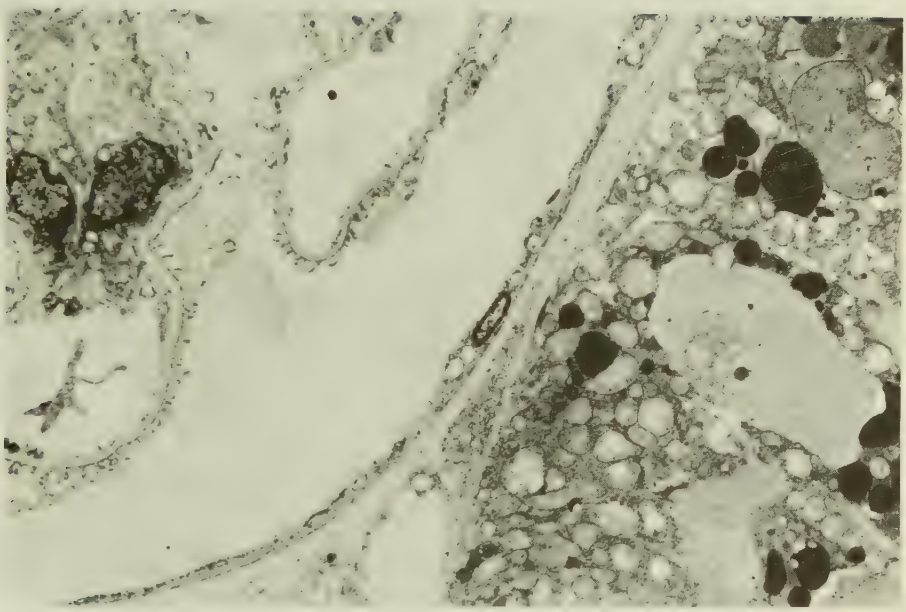


Abb. 5d Glomerulusanschnitt mit mesangialer Proliferation zwischen Schlingen mit noch freien Lumina. Hauptstückepithel mit zahlreichen Heterophagosomen. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold (EMK, 1800X)

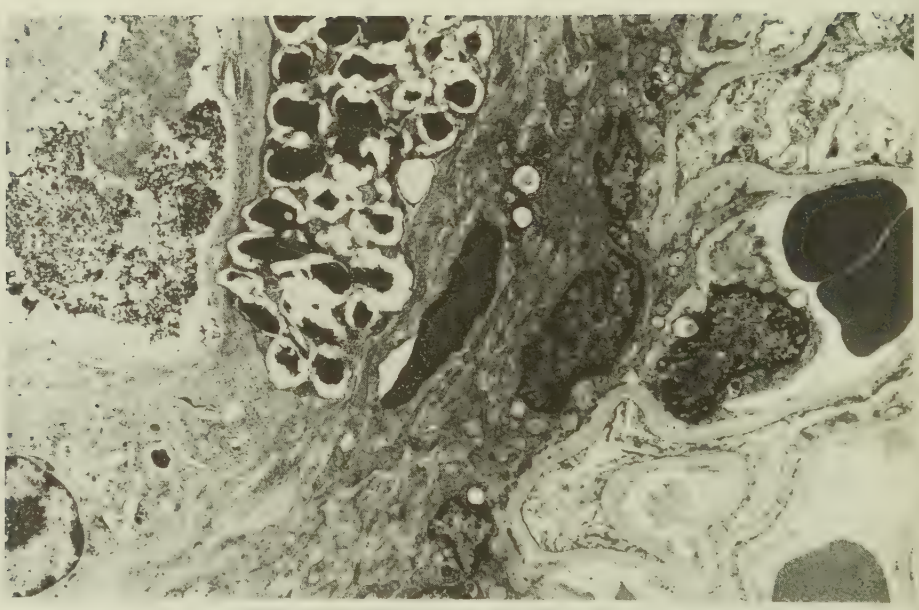


Abb. 5e Glomerulusschlingen mit Übergang in ein kondensiertes Mesangium neben einer großen mesangialen Speichervakuole. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold (EMK, 2400X)

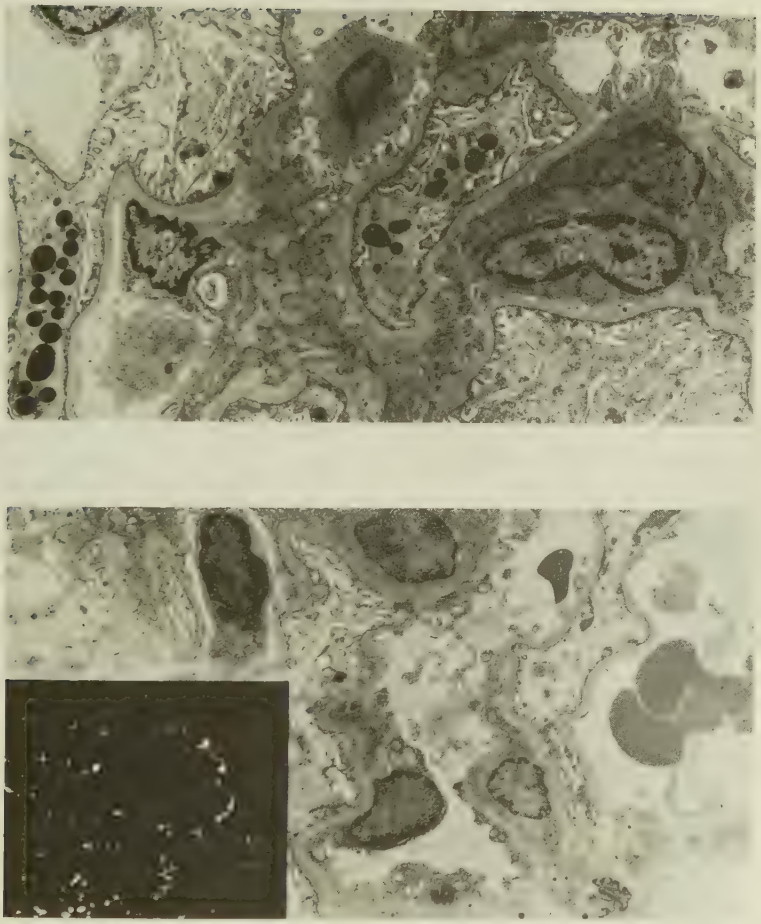


Abb. 6a-6c Mesangiale Proliferationen und mesangiale Matrixverdichtung sowie zahlreiche Heterophagosomen in den Podozyten. Subepithelial osmiophile Substanzen. Das Inset links zeigt granuläre Ablagerungen von IgM. Acht Monate nach Injektion von Gold + Freund'schem Adjuvans.
(EMK, 2800X, FITC-anti-IgM, 350X)

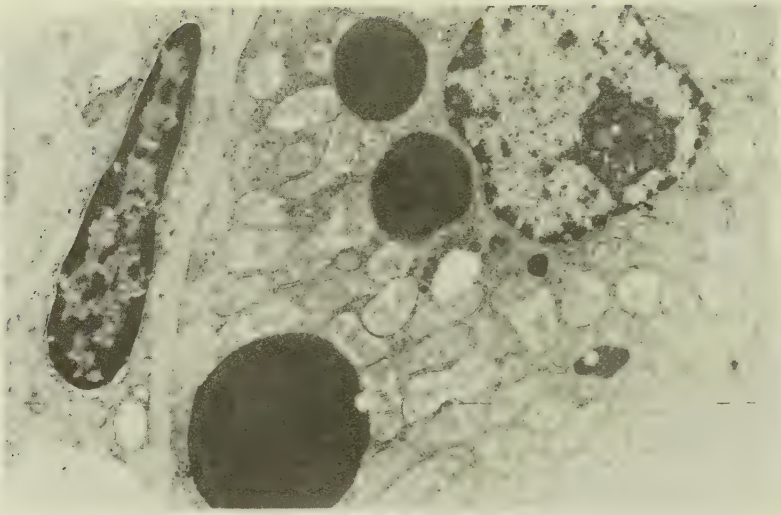


Abb. 6d Große Heterophagosomen im Hauptstückepithel. Acht Monate nach Injektion von Gold und Freund'schem Adjuvans. (EMK, 4800X)

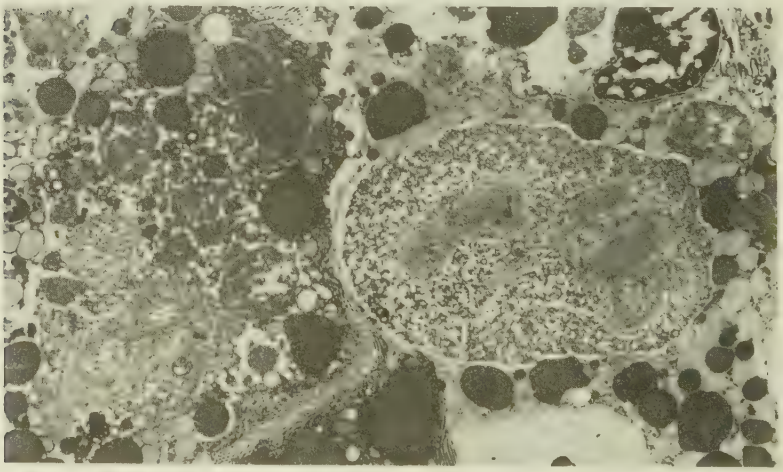


Abb. 6e Degeneration von Hauptstückepithel unter massiver Speicherung von teilweise platzenden und konfluierenden Heterophagosomen. Acht Monate nach Injektion von Gold und Freund'schem Adjuvans (EMK, 2400X)

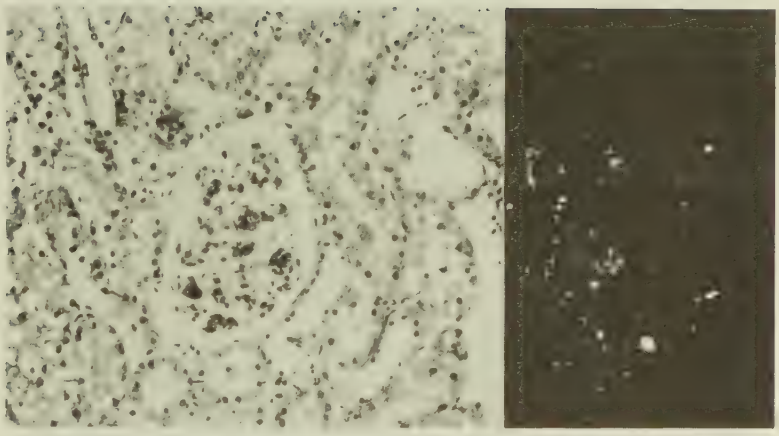


Abb. 7a und 7b Kleine glomeruläre Speichervakuolen vier Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (HE, 180X)
Diskrete granuläre Ablagerungen von IgG vier Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (FITC-anti-IgG, 300X)

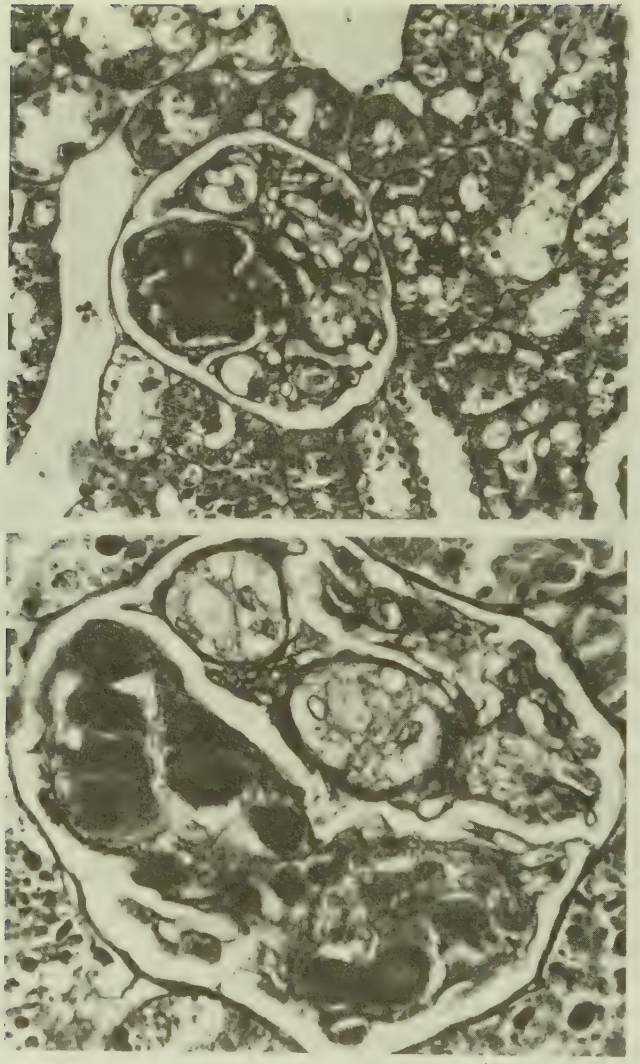


Abb. 7c und 7d Große glomeruläre Speichervakuolen mit grobfleckigen Einschlüssen. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (HE, 350X; HE, 380X)

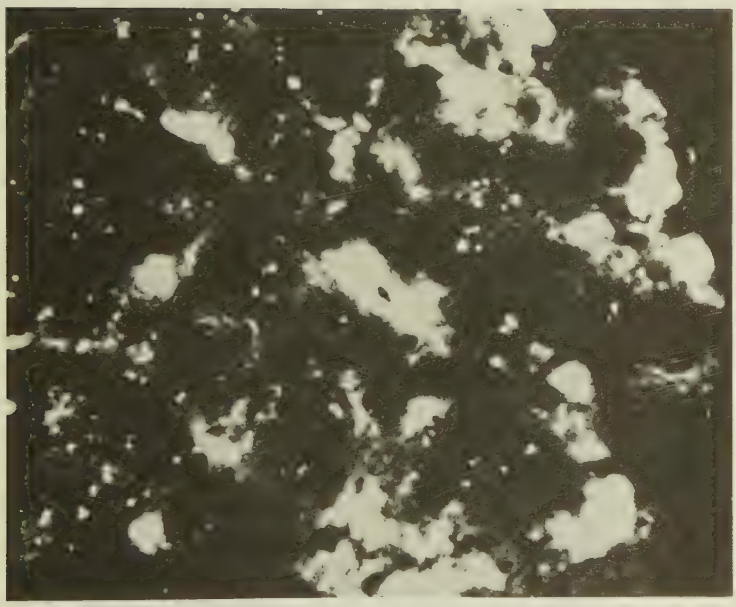


Abb. 7e Grobgranuläre Ablagerungen von IgM acht Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (FITC-anti-IgM, 380X)

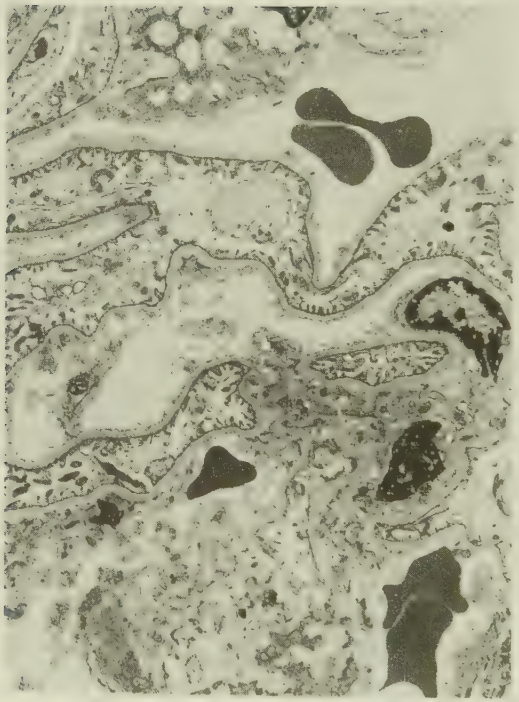


Abb. 7f Segmentale Verbreiterung des Mesangiums. Subepithelial und intraepithelial osmiophile Substanzen. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (EMK, 2400X)

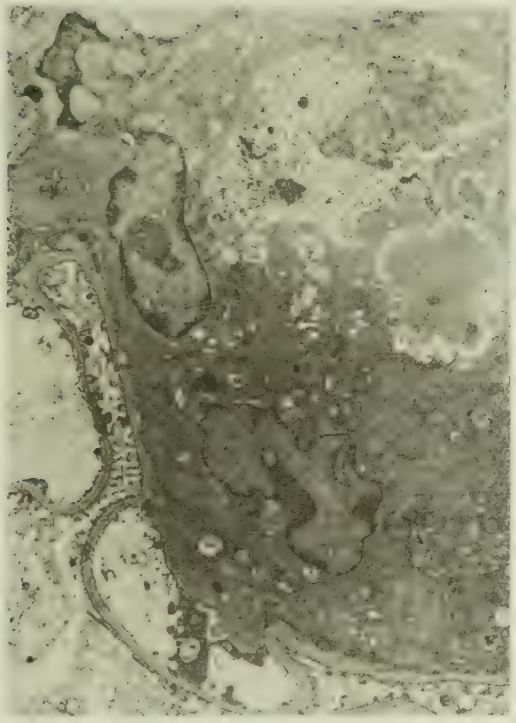
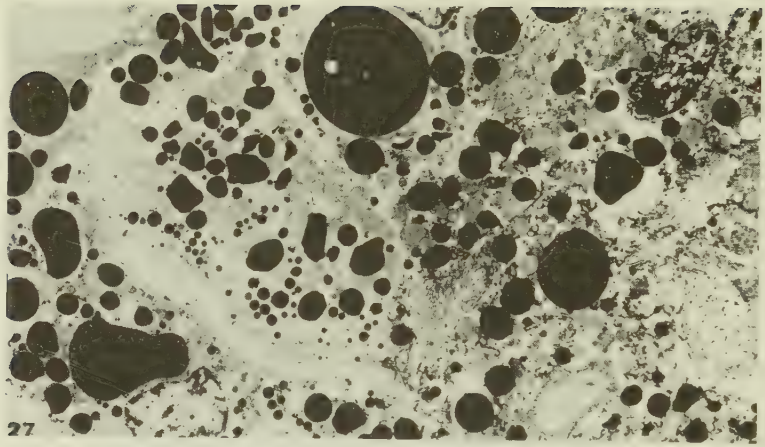


Abb. 7g Große mesangiale Speichervakuole. Kompression des Kapillarlumens. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (EMK, 2400X)



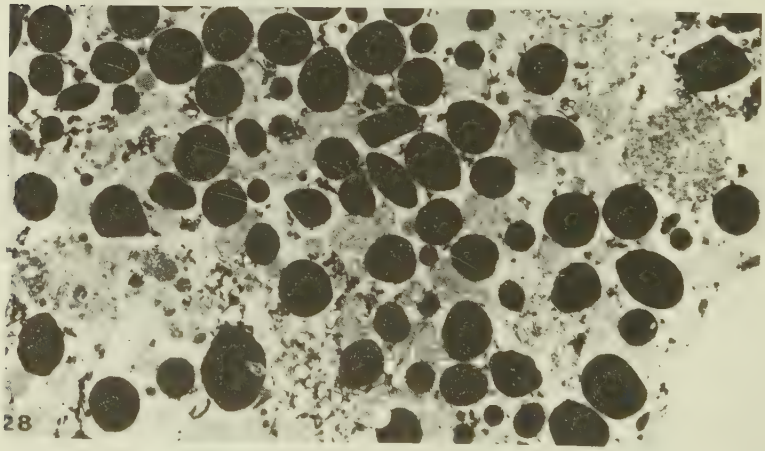


Abb. 7h und 7i Hauptstückepithel mit dichtliegenden Heterophagosomen. Acht Monate nach Injektion von PVA + Gold + Freund'schem Adjuvans (EMK, 1800X; EMK, 4000X)

3.3 Diskussion unserer experimentellen Befunde (Abb. 8-10)

Wie die Literaturzusammenstellung zeigt, wurden bisher hauptsächlich Anatomie und Funktion eines nicht pathologisch veränderten glomerulären Mesangiums experimentell untersucht. Die Bedeutung des glomerulären Mesangiums bei der humanen Glomerulonephritis ist erst durch bioptische Befunde im letzten Jahrzehnt klar geworden. Es existieren derzeit wenige experimentelle Modelle für die humane Glomerulonephritis.

Beim Vergleich der prozentualen Gewichtszunahmen in den Versuchsgruppen I bis VI fällt die gegenüber den Gruppen I bis IV deutlich verstärkte Gewichtszunahme der Tiere in den Gruppen V (Au und FA) und VI (PVA/Au/FA) auf. Eine mit diesen Veränderungen parallel verlaufende Zunahme der Proteinausscheidung und ein Anstieg des Serumkreatinins waren nicht zu beobachten. Das Serumkreatinin lag in den Versuchsgruppen II bis VI in der gleichen Größenordnung. Gegenüber den nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren war das Serumkreatinin um durchschnittlich 43% angestiegen.

Die semiquantitative Proteinausscheidung stieg bei allen behandelten Tieren an. Während der maximale Anstieg bei den Gruppen III bis VI bereits vor der unilateralen Nephrektomie manifest war, war er bei den lediglich mit Gold behandelten Tieren erst nach acht Monaten nachweisbar. Die in dieser Gruppe zwischen dem vierten und achten Monat zugenommene Proteinausscheidung findet ihr Korrelat in der histologisch erkennbaren Progredienz der granulären Immunkomplexablagerungen zwischen dem vierten und dem achten Monat. In den übrigen Versuchsgruppen erreicht die Störung der Proteinausscheidung bereits nach vier Monaten ihre maximale Ausprägung. Eine weitere Zunahme war hier nach dem vierten Monat nicht gegeben.

Die ausgeprägteste glomeruläre Zellproliferation - halbquantitativ errechnet - gegenüber der Kontrollgruppe (I) ist in Gruppe IV mit 37% und in Gruppe VI mit 55% zu verzeichnen. Die Bestimmung der glomerulären Zellproliferation wurde zwar ohne Differenzierung zwischen Endothel-, Mesangium- und Epithelzellen durchgeführt, im Zusammenhang mit den elektronenoptischen Befunden ist aber berechtigterweise anzunehmen, daß es sich hier um eine Vermehrung der Mesangiumzellen gehandelt hat. Die Kombinationsbehandlung mit Natriumaurothiomalat und Freund'schem Adjuvans hingegen ließ lediglich eine Zellproliferation erkennen, die in ähnlicher Größenordnung bereits nach alleiniger Applikation von PVA vorlag. In der Dreierkombination PVA/Au/FA ließ die zusätzliche Gabe von Freund'schem Adjuvans allerdings eine noch stärkere Zellproliferation gegenüber den mit Gold und PVA (Gruppe IV) behandelten Ratten erkennen.

Die Inspektion der Rattensitus auf makroskopische Veränderungen ergab für die Tiere der Gruppen I bis IV normale Befunde. Bei den Gruppen V und VI dagegen fanden sich deutliche Hinweise auf abgelaufene Entzündungen, wie zum Beispiel eine Perisplenitis. Viscerale und peritoneale Adhäsionen sowie Lymphknotenvergrößerungen lagen vor. Aufgrund dieser makroskopischen Befunde lag somit eine diffuse exsudative Serositis vor. Vier Ratten mit Aszites aus den betreffenden Gruppen unterstützten dies. Die auffallende Gewichtszunahme in den Gruppen V und VI kann daher auf wahrscheinlich extrarenale Veränderungen, wie beispielsweise Permeabilitätsänderungen der Gefäße durch einen toxischen Effekt der applizierten Substanzen, zurückgeführt werden. Insbesondere die Kombination Natriumaurothiomalat/Freund'sches Adjuvans scheint hierfür bedeutsam zu sein.

In unserem ersten experimentellen Modell haben wir zunächst weibliche Wistar-Ratten mit Natriumaurothiomalat behandelt. Die intramuskulär injizierte Goldmenge entsprach der

bei der humanen rheumatoiden Arthritis zur Anwendung kommenden Dosis. Ein deutlicher nephrotoxischer Effekt, d.h. schwere Tubulusschädigungen, wäre bei einer 40-fach höheren Dosis zu erwarten gewesen (NAGI et al., 1971). In unseren Versuchen haben wir nach vier und acht Monaten (jeweils eine intramuskuläre Injektion pro Woche) keine toxischen Tubulusschäden gesehen. Vielmehr entwickelten die Ratten nach vier Monaten eine Immunkomplexnephritis, wie auch von TÖRNROTH und SKRIFVARS (1974) und LEE et al. (1965) beschrieben, deren Ausprägung nach acht Monaten noch zugenommen hatte. Die Immunkomplexe setzten sich aus IgG zusammen und waren zusätzlich von granulär abgelagertem C_3 begleitet. Den antigenen Anteil der Immunkomplexe haben wir bislang nicht identifiziert und können somit auch keine Aussage darüber machen, ob in dem antigenen Anteil möglicherweise Gold als Hapten verborgen war. Die Immunkomplexe lagen elektronenoptisch als osmiophile Depots im subendothelialen Raum. Danach dürften im Analogieschluß zu den experimentellen Untersuchungen von GERMUTH et al. (1972 und 1978) die Immunkomplexe mit einem Molekulargewicht von < 1 Mio. durch die Basalmembran penetriert sein. Die Basalmembran der Glomeruli war nicht eindeutig verbreitert und zeigte keine Ausziehungen im Bereich der osmiophilen Depots, wie sie bei der humanen Goldnephropathie ab dem Stadium II nach EHRENREICH und CHURG (1968) beobachtet werden.

Das Mesangium zeigte histologisch eine im Verlauf von acht Monaten zunehmende Zellproliferation und Verbreiterung der Matrix; allerdings sahen wir keine intramesangialen Immundepots. Eine entsprechende Verbreiterung ist auch von BRASS und LAPP (1969) beschrieben worden. Trotz der nicht unerheblichen Glomerulusalterationen entwickelten die Versuchstiere keine stärkere Proteinurie oder Einschränkung der Nierenfunktion.

Die im Zusammenhang mit der Pathogenese der Goldnephropathie diskutierte Antigenfreisetzung aus destruierten tubulären Mitochondrien (NAGI et al., 1971, STEIN et al., 1976)

können wir in unserem Modell nicht bestätigen, da die tubulären Mitochondrien intakt erschienen. Die von uns gesehenen geringfügigen tubulonephrotischen Alterationen sind am ehesten als Folge einer vermehrten glomerulären Proteinfiltration einzustufen. Die von uns verwandte Golddosis führte nicht zur Ausbildung von Aurosomen in tubulären oder glomerulären Strukturen.
Zusammenfassen können wir unsere experimentellen Befunde mit diesem Modell dahingehend, daß sich nach intramuskulärer Verabreichung von Gold eine membranöse Glomerulonephritis induzieren läßt, bei der allerdings im Gegensatz zu menschlichen Verhältnissen das Mesangium deutlich stärker histologisch und elektronenoptisch mitinvolviert ist, und sich immunpathologisch eine Immunkomplexnephritis mit weitaus bevorzugter Lokalisation im subendothelialen Raum ausbildet.

In einem zweiten Modell experimentierten wir mit dem hochmolekularen Polyvinylalkohol (PVA - Molekulargewicht 72000). Nach subcutaner Injektion lagerte sich PVA hauptsächlich in der Niere, der Milz und in Kupffer'schen Sternzellen der Leber ab, d.h. in Zellen des RHS. Die Substanz färbte sich Kongorot-positiv an. Diese Reaktion wurde bereits von HALL und HALL (1963 a) beschrieben. Zur elektronenoptischen Darstellung von PVA war eine zusätzliche Bearbeitung des Gewebes nicht notwendig. Es stellte sich als elektronendichte Substanz sehr gut dar.
Bei der Untersuchung der Nierenveränderungen fanden wir in den Tubuli, im Interstitium und in den interstitiellen Gefäßen histologisch und elektronenoptisch kein PVA. Danach ist anzunahmen, daß PVA nicht glomerulär filtriert wurde. Hyaline oder granuläre Ablagerungen, die von HALL und HALL (1962, 1963 b) nach Verabreichung von niedermolekularem PVA beschrieben wurden und am ehesten auf eine glomeruläre Filtration von PVA zurückzuführen sind, sahen wir bei dem von uns verwandten Molekulargewicht nicht. Alleiniger in-

trarenaler Ablagerungsort von PVA waren die Glomeruli, wobei eine Zunahme der PVA-Speicherung vom Mark zur Nierenrinde hin deutlich feststellbar war. Dies ist am ehesten mit der unterschiedlich starken Durchblutung von Nierenmark und Nierenrinde zu erklären. Die glomeruläre Basalmembran zeigte keine Alterationen; im Deckepithel war kein PVA deponiert. PVA fand sich jedoch als granuläres bis homogenes Kondensationsprodukt im Lumen der Kapillarschlingen und intramesangial. Die PVA-Partikel lagen als Heterophagosomen im Cytoplasma der Mesangiumzellen, umschlossen von einer Membran. Auffallend war, daß die PVA-Vakuolen besonders kernnah und insbesondere im Bereich von Einkerbungen der Kerne deponiert waren. Außerdem waren in das Kapillarlumen vorgestreckte Ausläufer von Mesangiumzellen zu sehen, die PVA enthielten. Vorgeschobene mesangiale Zellfortsätze wurden auch von STERZEL et al. (1976) beschrieben. Des weiteren ließ sich PVA als feinkörnige Masse intramesangial darstellen. Der histologisch am stärksten imponierende Befund war eine das Mesangium auseinanderdrängende, kugelförmige, granuläre oder homogene Kondensation von PVA. Diese innerhalb des Glomerulus hiluswärts zunehmende Ablagerungsform von PVA war umschlossen von lamellenartig angeordnetem basalmembranähnlichem Material. Dieses wirkte formal wie eine Vakuolenwand, in die Mesangiumzellen eingeschlossen waren. Innerhalb dieser großen extrazellulären Speichervakuolen lagen neben PVA auch destruierte Mesangiumzellen. Diese Befunde nach alleiniger PVA-Gabe sind dahingehend zu interpretieren, daß erstens PVA aus dem Kapillarlumen von Mesangiumzellen im Sinne einer Endocytose aufgenommen wird, zweitens PVA eventuell direkt in das Mesangium einströmt, und drittens PVA wahrscheinlich infolge einer Überlastung der Mesangiumzellen in großen Speichervakuolen intramesangial deponiert wird. Die hiluswärts zunehmende PVA-Speicherung zusammen mit PVA in juxtaglomerulären Lymphgefäßen lassen viertens die Arbeitshypothese zu, daß PVA transmesangial transportiert

werden kann. Fünftens läßt die fehlende Mesangiumzellproliferation den Rückschluß zu, daß PVA eine inerte Substanz ist, die für Untersuchungen des Mesangiums sehr gut geeignet ist.

In dem von uns untersuchten weiteren Versuchsmodell führte die Kombination von subcutan injiziertem PVA und intramuskulär appliziertem Natriumaurothiomalat zu zwei wahrscheinlich grundlegend verschiedenen Phänomenen; einerseits waren ein Ausbleiben einer Immunkomplexnephritis und andererseits eine massive Zunahme der PVA-Glomerulonephrose feststellbar. Eventuell führt die PVA-Gabe zu einer Hemmung Antikörper produzierender Zellen oder zu einem niedrigeren Goldspiegel im Serum, so daß die Induktion einer Immunkomplexbildung verhindert wird.
Es bleibt außerdem offen, welche Rolle die Blockade des RHS bei der Auslösung dieses Phänomens spielt. Die Größenzunahme der PVA-Vakuolen war in diesem Versuchsmodell schwerwiegend. Zum Teil waren die glomerulären Kapillarlumina massiv komprimiert; es entwickelte sich jedoch keine Niereninsuffizienz. Hierdurch konnte demonstriert werden, daß das Mesangium an der Ausscheidungsfunktion des Glomerulus zumindest nicht wesentlich beteiligt sein kann. Die PVA-Vakuolen waren formal genauso aufgebaut wie nach alleiniger PVA-Gabe. Die Zunahme der Vakuolengröße zum Teil um mehr als das Doppelte erklären wir hypothetisch damit, daß Gold die intramesangiale Weiterverarbeitung von PVA zum Beispiel durch Hemmung lysosomaler Enzyme bremst. Diese Hypothese würde sich in die Vorstellung anderer Autoren von einer funktionellen RHS-Blockade durch Gold einfügen (SCHEIFFRATH et al., 1970). Zum Beweis sind jedoch weitere experimentelle Untersuchungen erforderlich.

Unter der Vorstellung, daß es sich bei der Goldnephropathie um immunkomplexinduzierte humorale Immunreaktionen handelt, gaben wir in einer weiteren Versuchsserie eine

Kombination von intramuskulär injiziertem Natriumaurothiomalat und intraperitoneal appliziertem Freund'schen Adjuvans. Aus der Literatur ist bekannt, daß die alleinige Gabe von Freund'schem Adjuvans zu einer Stimulation des RHS führt (RUPP et al., 1960) und die kombinierte Gabe eines Antigens mit Freund'schem Adjuvans eine Verstärkung der immunologischen Antwort bewirkt. CUPPAGE (1965) berichtete über funktionelle und strukturelle Veränderungen in den Glomeruli und in den proximalen Schlingenkonvoluten. Wir sahen Ausläufer von Mesangiumzellen, die in das Kapillarlumen hineinragten. Zusätzlich fanden sich in den Epithel-, Endothel- und Mesangiumzellen vakuolige Degenerationen, bei denen es sich um Lipoproteine handeln dürfte. Die Tubuli waren zum Teil destruiert oder in das Tubuluslumen abgestoßen, d.h., es lag eine erhebliche Tubulusschädigung vor.
In unseren Versuchen unterschied sich die durch die Natriumaurothiomalat-Freund'sches Adjuvans Kombination entstandene Immunkomplexnephritis von der nach alleiniger Goldgabe. Die Immundepots aus Immunglobulin G und Komplement waren immunhistologisch dichter und gröber. Es zeigten sich allerdings nicht mehr subepitheliale Immundepots im Vergleich mit den Ergebnissen der allein mit Gold behandelten Versuchsgruppe. Aufgrund dieser Befunde kann nicht entschieden werden, ob die Veränderungen nach Natriumaurothiomalat-Gabe durch Stimulation des Immunsystems infolge Freund'schem Adjuvans verstärkt werden, oder ob nicht vielmehr eine ihrer Natur nach andersartige Immunkomplexnephritis aufgetreten ist.
Die im Deckepithel und in proximalen Tubuluszellen gefundenen Vakuolen mit homogenem, osmiophilem Material fanden wir nicht im Bereich des Mesangiums. Es ist anzunehmen, daß es sich hierbei um Lipoproteine handelt, die Abbauprodukte des Freund'schen Adjuvans darstellen könnten und die Basalmembranbarriere durchdrungen haben. Bei isolierter Gabe von Freund'schem Adjuvans wird dieser Speicherungstyp nicht beschrieben (CUPPAGE, 1965). Inwieweit bei diesem

Speicherungstyp Gold die lysosomalen Speicher- und Abbaufunktionen als auch die Durchlässigkeit der glomerulären Basalmembran beeinflußt, müssen weitere Experimente zeigen.

Die Dreierkombination von intramuskulär injiziertem Natriumaurothiomalat, intraperitoneal injiziertem Freund' schen Adjuvans und subcutan appliziertem PVA führte einerseits zu einer stark ausgeprägten Immunkomplexnephritis und andererseits zu besonders eindrucksvollen Speicherungsphänomenen intraglomerulär und intratubulär. Die Immunkomplexnephritis war noch stärker ausgeprägt als in der Natriumaurothiomalat-Freund'sches Adjuvans'-Gruppe, jedoch ohne qualitative Unterschiede. Die intraglomeruläre Speicherung zeigte neben den großen PVA enthaltenden Vakuolen eine ausgedehnte intramesangiale seenartige Ablagerung PAS-positiver Substanzen, wie sie weniger stark ausgeprägt nach intravenöser Gabe von Freund' schem Adjuvans beschrieben wurde (CUPPAGE, 1965). Trotz der schwerwiegenden Glomerulonephrose war auch in diesem Modell die Nierenfunktion nicht signifikant eingeschränkt. Die Rückschlüsse aus diesem Experiment können nur sehr vorsichtig gezogen werden. Deskriptiv ergab sich eine massive Zunahme der glomerulo- und tubulonephrotischen Nierenveränderungen, während die humoralen Immunphänomene trotz stärkerer Ausprägung als in den anderen Versuchsgruppen keine sicheren qualitativen Unterschiede gegenüber dem Modell Natriumaurothiomalat/Freund'sches Adjuvans erkennen ließen.

Unsere Versuchsergebnisse zeigen, daß sich mit Gold ein Glomerulonephritismodell erzeugen läßt, das zahlreiche Parallelen mit der perimembranösen Glomerulonephritis nach Goldtherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis aufweist. Die morphologischen Befunde des Mesangiums stellen sich nach Vorbehandlung mit PVA anders als nach alleiniger Goldbehandlung dar. In unserem Experiment ist es gelungen,

den Transport von PVA aus dem glomerulären Kapillarlumen in das Mesangium und von dort in die glomerulären sowie in die interstitiellen Lymphgefäße nachzuweisen. Dies ist bisher nur mit Kohlepartikeln, jedoch mit keiner der in der Literatur angegebenen anderen Tracersubstanzen gezeigt worden.

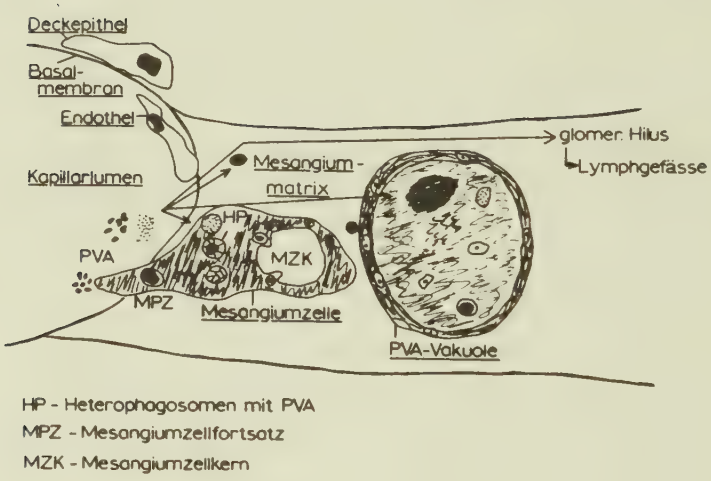


Abb. 8 Hypothetische Vorstellung über den Transport von PVA aus dem Lumen einer glomerulären Kapillarschlinge in und durch das Mesangium.

Versuchsgruppe	PVA - Speicherung im Mesangium		Größe der PVA - Vakuolen		Zahl der PVA - Vakuolen (pro Glomerulus)	
Versuchs - Monat	4.	8.	4.	8.	4.	8.
PVA	++	++	++	++	+	+
PG	+++	+++	+++	+++	+++	+++
PFG	+	+++	+	++	+++++	+++

Abb. 9 PVA-Speicherung, PVA-Vakuolengröße und PVA-Vakuolenzahl im Mesangium nach Gabe von PVA, PVA und Gold sowie PVA, Gold und Freund'schem Adjuvans am Ende des vierten Monats und nach Versuchsende.

Lokalisation von Lipoproteinen	Deckepithel	Endothel	Tubuli
Versuchsgruppe			
G	-	-	+
PVA	-	-	+
PG	-	-	++
FG	+	+	+++
PFG	+	+	++++

Abb. 10 Lokalisation von Lipoproteinen im Deckepithel, im Endothel und in den Tubuli in den einzelnen Versuchsgruppen nach Versuchsende.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der Literatur wird dem Mesangium als RHS-Bestandteil eine wesentliche Clearencefunktion zugeschrieben. Polyvinylalkohol (PVA) erzeugt in tierexperimentellen Untersuchungen deutliche Veränderungen vor allem des Mesangiums. Gold, in niedrigen Dosen appliziert, führt zu einer Immunkomplexnephritis. Durch eine zusätzliche Gabe von Freund'schem Adjuvans wird die Immunantwort verstärkt.
Wir wollten experimentell untersuchen, welche glomerulären und tubulären Alterationen auftreten, wenn Gold einerseits alleine oder andererseits in Zusammenhang mit einem durch die Substanzen PVA und/oder Freund'sches Adjuvans alterierten Mesangium verabreicht wird.

Wistar-Ratten wurden in sechs Gruppen mit je zehn Tieren eingeteilt. Gruppe I erhielt 2ml physiologische Kochsalzlösung intramuskulär einmal pro Woche, Gruppe II 0,03mg Natriumaurothiomalat (Tauredon) intramuskulär einmal pro Woche bis zum achten Monat, Gruppe III 50mg PVA/100g Körpergewicht subcutan täglich vom ersten bis zum achtundzwanzigsten Tag und danach vierzehntägig bis zum achten Monat. Bei Gruppe IV wurde PVA wie in Gruppe III appliziert und zusätzlich ab dem einundzwanzigsten Tag Natriumaurothiomalat wie in Gruppe II. Gruppe V erhielt Natriumaurothiomalat nach dem selben Schema wie in Gruppe II und zusätzlich bis zum achten Monat 0,25ml Freund'sches Adjuvans intraperitoneal einmal pro Woche. Der Gruppe VI wurde die Dreierkombination PVA, Natriumaurothiomalat und Freund'sches Adjuvans gegeben. Die Injektionen erfolgten entsprechend den Gruppen III und V.
Wöchentlich wurden die Gewichtszunahme jeder Ratte bis zum vierten Monat, vierzehntägig halbquantitativ die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin und am Versuchsende das Kreatinin im Serum bestimmt. Weiter wurden nach vier Monaten alle Tiere unilateral nephrektomiert und nach acht Monaten getötet. Das entnommene Nierengewebe wurde lichtmikroskopisch, immunhistologisch und nach acht Monaten zusätzlich

elektronenoptisch untersucht.
Die Ergebnisse der Gruppen II bis VI wurden mit denen der Kontrollgruppe I und untereinander verglichen.

Die Tiere der Gruppe II, welche mit einer Natriumaurothiomalatdosis behandelt worden waren, die der bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis entspricht, entwickelten eine Immunkomplexnephritis. Diese war nach acht Monaten stärker ausgeprägt als nach vier Monaten.

In Gruppe III fand sich eine Glomerulonephrose ohne wesentliche Tubulusnephrose. PVA wurde als inerte Substanz im glomerulären Mesangium gespeichert und wahrscheinlich transmesangial in das Lymphsystem drainiert. Die fehlende intratubuläre Speicherung weist darauf hin, daß das verwendete PVA nicht glomerulär filtriert wurde. Die PVA-Speicherungsnephrose nahm intrarenal rindenwärts und intraglomerulär hiluswärts zu. Sie blieb ohne wesentlichen Einfluß auf die Nierenfunktion. Eine Mesangiumzellproliferation trat nicht auf. Damit erscheint PVA für Untersuchungen der Speicher- und Transportfunktion des Mesangiums geeignet.

In Gruppe IV führte die Belastung des Mesangiums mit Gold und PVA zu zwei pathogenetisch verschiedenen Phänomenen. Die nach alleiniger Natriumaurothiomalatapplikation (Gruppe II) aufgetretene Immunkomplexnephritis war nicht nachweisbar. Die glomerulonephrotischen Alterationen durch PVA waren jedoch ausgeprägter als nach alleiniger PVA-Gabe (Gruppe III). Ursächlich hierfür ist eine Hemmung lysosomaler Speicher- und Abbauvorgänge durch das Gold zu diskutieren. Trotz der deutlichen Alterationen des Mesangiums ließ sich eine Niereninsuffizienz nicht nachweisen.

In Gruppe V war eine Immunkomplexnephritis feststellbar. Diese unterschied sich qualitativ und quantitativ von der in Gruppe II (Natriumaurothiomalat); es war eine ihrem Charakter nach andersartige Immunkomplexnephritis entstanden.

Vakuolen im glomerulären Deckepithel und in den proximalen Tubuluszellen, die vermutlich Lipoproteine als Abbauprodukte des Freund'schen Adjuvans enthielten, wiesen eventuell auf eine Hemmung der lysosomalen Stoffwechsel- und Speicherfunktionen durch Gold hin.

Die Dreierkombination von PVA, Natriumaurothiomalat und Freund'schem Adjuvans der Gruppe VI führte zu einer ausgeprägten Glomerulonephrose mit einer rindenwärts betonten intraglomerulären Speicherung von PVA in Vakuolen. Sie war nicht so ausgeprägt wie nach der kombinierten Gabe von PVA und Natriumaurothiomalat (Gruppe IV). Nach acht Monaten zeigte sich neben der Glomerulonephrose eine schwere Tubulusnephrose. Daneben entwickelte sich eine hochgradige Immunkomplexnephritis, die sich von den Immunkomplexnephritiden der anderen Versuchsgruppen ohne Freund'sches Adjuvans durch zusätzliche IgM-Ablagerungen unterschied. Wie auch in den anderen Versuchsgruppen war die Nierenfunktion nur unwesentlich verändert.

Die in der Einleitung gestellten Fragen lassen sich abschließend wie folgt beantworten:

1. Durch die alleinige Gabe von Gold wird eine Nephritis mit granulären Immunkomplexablagerungen induziert. Tubuläre Veränderungen finden sich nicht.
2. Bei Ausbildung einer allgemeinen PVA-Speicherungsnephrose infolge subcutaner PVA-Verabreichung kommt es insbesondere intramesangial zu einer ausgeprägten PVA-Vakuolenbildung ohne Mesangiumzellproliferation.
3. Bei einem durch PVA alterierten Mesangium führt die Goldapplikation nicht zu einer Immunkomplexnephritis, sondern zu einer intensiv ausgeprägten glomerulonephrotischen Alteration vom PVA-Speicherungstyp.
4. Bei zusätzlicher intraperitonealer Gabe von Freund'schem Adjuvans nach Applikation von Gold bzw. von PVA und Gold entwickelt sich eine diffuse Immunkomplexnephritis, die

sich durch IgM-Ablagerungen von den Immunkomplexnephritiden der Versuchsgruppen ohne Freund'sches Adjuvans unterscheidet. Bei beiden Gruppen finden sich glomerulo- und tubulonephrotische Veränderungen. Diese sind nach der Gabe der Dreierkombination besonders schwer.

5. Eindeutige Rückschlüsse auf die Funktion des glomerulären Mesangiums können aus den morphologischen Befunden nicht gezogen werden.

5. L I T E R A T U R

1. Accini, L., P.G. Natali and L. Vassallo:
Immunelectron microscopic evidence of contractile proteins in the cellular and acellular components of mouse kidney glomeruli.
Cell Tissue Res. 162 (3): 297-312 (1975)

2. Adam, M.:
Beitrag zur Vorstellung über den Mechanismus der Goldtherapie.
Z. Rheumaforsch. 27: 102-110 (1968)

3. Allen, A.C.:
The kidney. Medical and Surgical Diseases.
Grune & Stratton, New York (1951)

4. Altrogge, G., Hofmann, K., Huth, F., Grabensee, B. und W.D. Schoppe:
D-Penicillamin und Glomerulonephritis.
Med. Welt 27: 2282-2283 (1978)

5. Altrogge, G., Fischbach, B.R., Grabensee, B. und F. Huth:
Role of the mesangium in the pathogenesis of the gold nephropathy.
Kidney Int. 17: 401 (1980)

6. Amon, H. und J. Gayer:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluß der Hyaluronidase auf die Basalmembran der Glomerulumkapillaren mit besonderer Berücksichtigung der Permeabilitätsfrage.
Klin. Wochenschr. 4: 163-172 (1963)

7. Baenkler, H.W.:
Immunsuppression durch Goldpräparate.
Therapiewoche 22: 1125-1131 (1972)

8. Barajas, L.:
The ultrastructure of the juxtaglomerular apparatus as disclosed by three-dimensional reconstructions from serial sections. The anatomical relationship between the tubular and vascular components.
J. Ultrastruct. Res. 33: 116-147 (1970)

9. Barajas, L. and H. Latta:
A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat. Light and electron microscopic observations.
Lab. Invest. 12: 257-269 (1963)

10. Bargmann, W.:
Über Struktur und Speicherungsvermögen des Nierenglomerulus.
Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 14: 73-137 (1932)

11. Becker, C.G.:
Demonstration of actomyosin in mesangial cells of the renal glomerulus.
Am. J. Pathol. 66 (1): 97-110 (1972)

12. Bell, E.T.:
Renal Diseases.
Lea & Febiger, Philadelphia (1950)

13. Benacerraf, B., M. Sebestyen and N.S. Cooper:
The clearence of antigen antibody complexes from the blood by the RES.
J. Immunol. 82: 131-137 (1959)

14. Bencosme, S.A. and P. Morrin:
Ultrastructural pathology of the glomerulus.
In: Dalton A.J. and F. Haguenau,
eds: Ultrastructure in Biological Systems, II.
Academic Press, New York - London, 143-227 (1967)

15. Bencosme, S.A., R.S. Stone, H. Latta and S.C. Madden:
Acute reactions with collagen production in the renal glomeruli of rats as studied electron microscopically.
J. Ultrastruct. Res. 3: 171-185 (1959)

16. Bohle, A.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 43: 219-225 (1959)

17. Bohle, A. und C. Herfarth:
Zur Frage eines interkapillären Bindegewebes im Glomerulum der Niere des Menschen.
Virchows Arch. Pathol. Anat. 331: 573-590 (1958)

18. Bradfield, J.W.B., V. Cattell and J. Smith:
The mesangial cell in glomerulonephritis. II. Mesangial proliferation caused by habu snake venom in the rat.
Lab. Invest. 36 (5): 487-492 (1977)

19. Brass, H. und H. Lapp:
Nephropathie durch Goldtherapie, klinische und elektronenoptische Untersuchungen.
Arch. klin. Med. 216: 371-383 (1969)

20. Broek van den, H. and T.H. Maung:
Gold nephrosis.
N. Engl. J. Med. 274: 210-211 (1966)

21. Bröll, H.:
Excerpta Medica, XIII. International Congress of Rheumatology, Kyoto, Japan (1973) 40 und 44

22. Brun, C., S. Olsen, F. Raaschou and A.W.S. Sørensen:
The localization of gold in the human kidney following chrysotherapy. A biopsy study.
Nephron 1: 265-276 (1964)

23. Burger, H.R., J. Briner und M.A. Spycher:
Auffällige Häufung membranöser Glomerulonephritiden nach Goldtherapie bei Chronischer Polyarthritis - Eine Nebenwirkung eines neuen Präparates.
Schweiz. Med. Wschr. 109: 423-431 (1979)

24. Cattell, V. and J.W.B. Bradfield:
Focal mesangial proliferative glomerulonephritis in the rat caused by habu snake venom.
Am. J. Pathol. 87 (3): 511-519 (1977)

25. Cuppage, F.E.:
Renal changes in the rat following intravenous injection of complete Freund's adjuvans.
Lab. Invest. 14 (5): 514-528 (1965)

26. Churg, J. and E. Grishman:
Histologic and ultrastructure features of the mesangium in normal and in diseased glomeruli.
Contr. Nephrol. 2: 1-8 (1976)

27. De Martino, C., L. Accinni and G. Procicchiani:
Ultrastructural study on contractile structures in mammalian nephron. Their development in the metanephros of human embryo.
Z. Zellforsch. 140: 101-124 (1973)

28. De Martino, C., P.G. Natali, L. Zamboni and L. Accinni:
Ultrastructural study of mesangial cells and their relationship to smooth muscle cells of glomerular arterioles.
Contr. Nephrol. 2: 17-24 (1976)

29. De Martino, C. and L. Zamboni:
A morphologic study of the mesonephros of the human embryo.
J. Ultrastruct. Res. 16: 399-427 (1966)

30. Derot, M., A. Kahn, A. Mazalten et J. Peyrafolrt:
Nephrite anurique aigue mortelle apres traitement aurique chrysocyanose associee.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 70: 234-239 (1959)

31. De Winiwater, C.:
Recherches sur l'histogenese du glomerule renal.
Arch. Biol. 54: 207-224 (1943)

32. Dieterich, H.J.:
Die Struktur der Blutgefäße in der Rattenniere.
In: Bargmann, W. und W. Doerr, Hrsg.: Normale und Pathologische Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

33. Dunihue, F.W. and W.G. Boldosser:
Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells.
Lab. Invest. 12 (12): 1228-1240 (1963)

34. Eberl, R. und H. Altmann:
Über charakteristische Unterschiede von Esterase- und Peroxydase-Isoenzymen in synovialem Gewebe bei progressiv chronischer Polyarthritis.
Z. Rheumaforsch. 29: 98-102 (1971)

35. Ehrenreich, T. and J. Churg:
Pathology of membranous nephropathy.
In: Sommers, S.C., eds: Pathology Annual.
New York: Appleton Century Crofts, Vol. III, 1968

36. Elema, J.D., J.R. Hoyer and R.L. Vernier:
The glomerular mesangium: Uptake and transport of intravenously injected colloidal carbon in rats.
Kidney Int. 9: 395-406 (1976)

37. Elias, H.:
De structura glomeruli renalis.
Anat. Anz. 104: 26-36 (1957)

38. Ennis, R.S., J.L. Granda and A.S. Posner:
Effect of gold salts and other drugs on the release and activity of lysosomal hydrolases.
Arthr. and Rheum. 11: 756-764 (1968)

39. Farquhar, M.G. and G.E. Palade:
Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats.
J. Exp. Med. 114: 699-716 (1961 b)

40. Farquhar, M.G. and G.E. Palade:
Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus.
J. Cell Biol. 13: 55-87 (1962)

41. Farquhar, M.G., R.L. Vernier and R.A. Good:
Studies on familial nephrosis. II. Glomerular changes observed with the electron microscope.
Am. J. Pathol. 33: 791-817 (1957)

42. Farquhar, M.G., S.L. Wissig and G.E. Palade:
Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal capillary wall.
J. Exp. Med. 113: 47-66 (1961 a)

43. Fedorov, V.I. and Y.L. Perov:
Reserve renin production by glomerular mesangial cells after experimental reduction of the renal circulation.
Biol. Med. 83: 777-780 (1977)

44. Feldt, A.:
Chemotherapeutische Versuche mit Gold.
Klin. Wschr. 5: 299-301 (1926)

45. Ford, P.M.:
Glomerular localization of aggregated protein in mice; effect of strain difference and relationship to systemic macrophage function.
Br. J. Exp. Pathol. 56: 307-313 (1975 a)

46. Ford, P.M.:
The effect of manipulation of reticuloendothelial system activity on glomerular deposition of aggregated protein and immune complexes in two different strains of mice.
Br. J. Exp. Pathol. 56: 523-529 (1975 b)

47. Forestier, J.:
L'aurotherapie dans les rhumatismes chroniques.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 67: 323-327 (1929)

48. Freyberg, R.H.:
Gold therapy for rheumatoid arthritis.
In: Hollander, J.L., eds: 302: Arthritis and allied conditions.
Lea & Febiger, Philadelphia (1966)

49. Ganote, C.E., D.L. Beaver and H.L. Moses:
Renal gold inclusions. A light and electron microscopic study.
Arch. Pathol. 81: 429-438 (1966)

50. Gekle, D.:
Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere.
Klin. Wschr. 21: 1217-1224 (1966)

51. Geoffrey, W.V., J.A. Minielly and T. Bistricki:
Gold nephropathy. Tissue analysis by x-ray fluorescent spectroscopy.
Arch. Pathol. Lab. Med. 101: 635-640 (1977)

52. Germuth, F.G., E. Rodriguez, S.Y. Siddiqui, C.A. Lorelle, S. McGee, L.L. Milano and O'Lester Wise:
Immune complex disease. VII. Experimental mesangiopathic glomerulonephritis produced by chronic immunisation with thyreoglobulin.
Lab. Invest. 38 (4): 404-408 (1978)

53. Germuth, F.G., L.B. Senterfit and G.R. Dreesman:
Immune complex disease. V. The nature of the circulating complexes associated with glomerular alterations in the chronic BSA-rabbit system.
Johns Hopkins Med. J. 130: 344-357 (1972)

54. Goormaghtigh, N.:
La doctrine de la cellule musculaire afibrillaire endocrine en pathologie humaine. Le rein de l'eclampsie puerperale.
Bull. Acad. R. Med. Belg. 7: 194-217 (1942)

55. Goormaghtigh, N.:
Le mesangium du flocculus glomerulaire. Ses reactions dans la glomerulonephrite aigue et les nephrites hypertensives.
J. Urol. Nephrol. 57 (9): 569-585 (1951)

56. Graham, R.C. and M.J. Karnovsky:
Glomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using Peroxidase as protein tracers.
J. Exp. Med. 124: 1123-1133 (1966)

57. Hall, C.E. and O. Hall:
Macromolecular hypertension and associated pathologic changes resulting from treatment with polyvinyl alcohol.
Am. J. Pathol. 41: 247-257 (1962)

58. Hall, C.E. and O. Hall:
Relationship of physiochemical properties to hypertension and other pathophysiologic sequelae.
Lab. Invest. 12 (7): 721-736 (1963 a)

59. Hall, C.E. and O. Hall:
Eclampsia-like syndrome in rats treated with polyvinyl alcohol.
Tex. Rep. Biol. Med. 21: 16-27 (1963 b)

60. Hall, V.:
The protoplasmatic basis of glomerular ultrafiltration.
Am. Heart J. 54: 1-9 (1957)

61. Hayashi, M.:
Comparative histochemical localization of lysosomal enzymes in rat tissues.
J. Histochem. Cytochem. 15: 83-92 (1967)

62. Heymann, W., W.E. Grupe, J.L. Hunter, A. Camma, D.B. Hackel, F.E. Cuppage and A.G. Weinberg:
Production of autoimmune nephrosis in rats by heterologous tissues.
Nephron 7: 363 (1970)

63. Heymann, W., D.B. Hackel, S. Harwood, S.G.F. Wilson and J.L.P. Hunter:
Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's Adjuvants and rat kidney suspensions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100: 660-664 (1959)

64. Hoyer, J.R., J.D. Elema and R.L. Vernier:
Glomerular mesangial uptake of macromolecules in unilateral renal disease.
Contr. Nephrol. 2: 76-81 (1976)

65. Huhn, D., J.W. Steiner und H.Z. Movat:
Die Feinstruktur des Mesangiums im Nierenglomerulum von Hund und Maus.
Z. Zellforsch. 56: 213-230 (1962)

66. Ildaka, K., J. McCoy and P. Kimmelstiel:
The glomerular mesangium. A quantitative analysis.
Lab. Invest. 19: 573-579 (1968)

67. Jeffrey, M.R., H.F. Freundlich and D.M. Bailey:
Distribution and excretion of radiogold in animals.
Ann. Rheum. Dis. 17: 52-60 (1958)

68. Jones, D.B.:
The nature of scar tissue in glomerulonephritis.
Am. J. Pathol. 42: 185-199 (1963)

69. Jones, D.B., C.B. Mueller and M. Menefee:
The cellular and extracellular morphology of the glomerular stalk.
Am. J. Pathol. 41 (4): 373-388 (1962)

70. Kazimierczak, J.:
Histochemical observations of the developing glomerulus and juxtaglomerular apparatus.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 78: 401-413 (1970)

71. Kazimierczak, J.:
Morphology of the glomerular mesangium in rats of various ages.
Verh. Anat. Ges. (Jena) 69: 711-718 (1975)

72. Kimmelstiel, P., O.J. Kim and J. Beres:
Studies on renal biopsy specimens with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes.
Am. J. Clin. Pathol. 38: 270-279 (1962)

73. Kjeldsen, K. and P. Hempel-Jørgensen:
Nephrotic syndrome after sanocrysan therapy.
Nord. Med. 68: 1140-1141 (1962)

74. Knoche, U., H. Wagner und W.H. Hauss:
Zur Goldbehandlung der progredient chronischen Polyarthritis - Eine klinische Studie.
Z. Rheumatol. 34: 203-212 (1975)

75. Koppenhöfer, D.:
Ablagerung und Verteilung von Gold nach Zufuhr anorganischer und organischer Goldpräparate.
Dtsch. Med. Wschr. 25: 1011-1012 (1936)

76. Kriz, W. und H.J. Dieterich:
Das Lymphgefäßsystem der Niere bei einigen Säugetieren. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 131: 111-147 (1970)

77. Kühn, K., R.B. Sterzel, H. Stolte and E. Reale:
Mesangial cells in different vertebrate kidneys. A thin-section and freeze-feature study.
Contr. Nephrol. 2: 9-16 (1976)

78. Lande, K.:
Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal.
Münch. Med. Wschr. 74: 1132-1134 (1927)

79. Latta, H.:
Collagen in normal rat glomeruli.
J. Ultrastruct. Res. 5: 364-373 (1961 b)

80. Latta, H. and A.B. Maunsbach:
Relations of the centrolobular region of the glomerulus to the juxtaglomerular apparatus.
J. Ultrastruct. Res. 6: 562-578 (1962)

81. Latta, H., A.B. Maunsbach and S.C. Madden:
The centrolobular region of the renal glomerulus studied by electron microscopy.
J. Ultrastruct. Res. 4: 455-472 (1960)

82. Latta, H., A.B. Maunsbach and S.C. Madden:
The centrolobular region of glomeruli.
Proc. 1st. Int. Congr. Nephrol., Geneve/Evian 1960; 667- 673 (1961 a)

83. Lawrence, J.S.:
Studies with radioactive gold.
Ann. Rheum. Dis. 20: 341-352 (1961)

84. Lee, J.C., M. Dushkin, E.P. Engleman, E.J. Eyring and J. Hopper:
Renal lesions associated with gold-therapy. Light and electron microscopic studies.
Arthritis Rheum. 8: 1-13 (1965)

85. Leslie, J., W. Lindsay and K. Amplatz:
Nonsurgical closure of patent ductus. An experimental study.
Invest. Radiol. 12: 142-145 (1977)

86. Mauer, S.M., A.J. Fish, E.B. Blau and A.F. Michael:
The glomerular mesangium. I. Kinetic studies of macromolecular uptake in normal and nephrotic rats.
J. Clin. Invest. 51: 1092-1101 (1972)

87. Mauer, S.M., D.E.R. Sutherland, R.J. Howard, A.J. Fish, J.S. Hajarian and A.F. Michael:
The glomerular mesangium. III. Acute immune mesangial injury: A new model of glomerulonephritis.
J. Exp. Med. 137: 553-570 (1973)

89. Menefee, M.G., C.B. Mueller, A.L. Bell and J.K. Myers:
Transport of globin by the renal glomerulus.
J. Exp. Med. 120: 1129-1138 (1964)

89. Meyer, W.:
Was hat sich bewährt in der Rheumatherapie?: Gold.
Therapiewoche 27: 280-285 (1977)

90. Michael, A.F., A.J. Fish and R.A. Good:
Glomerular localization and transport of aggregated proteins in mice.
Lab. Invest. 17 (1): 14-29 (1967)

91. Michielsen, P.:
Contribution a l'etude du tissu intercapillaire.
Proc. 1st Int. Congr. Nephrol. Geneve/Evian 1960; 657-661 (1961)

92. Michielsen, P. and J. Creemers:
The structure and function of the glomerular mesangium.
In: Dalton A.J. and F. Haguenau, eds: Ultrastructure in Biological Systems, II.
Academic Press, New York - London, 57-72 (1967)

93. Miller, F. and G.E. Palade:
Lytic activities in renal protein absorption droplets.
An electron microscopical cytochemical study.
J. Cell. Biol. 23: 519-552 (1964)

94. Möllendorff, W. v.:
Der Exkretionsapparat.
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, VII/1;
Springer, Berlin 1930

95. Movat, H.Z. and J.W. Steiner:
Studies of nephrotoxic nephritis. I. The fine structure of the glomerulus of the dog.
Am. J. Clin. Pathol. 36: 289-305 (1961)

96. Movat, H.Z., J.W. Steiner and D. Huhn:
The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis.
Lab. Invest. 11: 117-135 (1962)

97. Nagi, A.H., F. Alexander and A.Z. Barabas:
Gold nephropathy in rats - light ans electron microscopic studies.
Exp. Mol. Pathol. 15: 354-362 (1971)

98. Oberling, C. and P.Y. Hatt:
Etude de l'appareil juxtaglomerulaire du rat au microscope electronique.
Ann. Anat. Pathol. 5: 441-474 (1960)

99. Okuda, R., M.H. Kaplan, F.E. Cuppage and W. Heymann:
Deposition of autologous gamma globulin in kidneys of rats with nephrotic renal disease of various etiologies.
J. Lab. Clin. Med. 66 (2): 204-215 (1965)

100. Osborne, M.J., B. Droz, P. Meyer and F. Morel:
Angiotensin II: Renal localization in glomerular mesangial cells by autoradiography.
Kidney Int. 8: 245-254 (1975)

101. Osborne, M.J., P. Meyer, B. Droz and F. Morel:
Localisation intrarenal de l'angiotensine tritiee dans les cellules mesangiales par radioautographie.
C. R. Acad. Sci. (D) (Paris) 276: 2457-2460 (1973)

102. Pease, D.C.:
Fine structures of the kidney seen by electron microscopy.
J. Histochem. Cytochem. 3: 295-308 (1955)

103. Persellin, R.H. and M. Ziff:
The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage.
Arthritis Rheum. 9: 57-65 (1966)

104. Pick, E.:
Versuche einer Goldbehandlung des Rheumatismus.
Wien. Klin. Wschr. 40: 1175- 1176 (1927)

105. Pinto, J.A. and D.B. Brewer:
Glomerular morphometry. I. Combined light and electron microscope studies in normal rats.
Lab. Invest. 30 (5): 657-663 (1974)

106. Potter, E.L. and S.T. Thierstein:
Glomerular development in the kidney as an index of fetal maturity.
J. Pediatr. 22: 695-706 (1943)

107. Pricam, C., F. Humbert, A. Perrelet and L. Orci:
Gap junctions in mesangial and lacis cells.
J. Cell. Biol. 63: 349-354 (1974)

108. Price, J.L.:
Production of adjuvant-induced ascitic fluid in the white rat.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 27 (1): 150-152 (1978)

109. Rinehart, J.F.:
The fine structure of renal glomerulus as revealed by electron microscopy.
Arch. Pathol. 59: 439-448 (1955)

110. Rojo-Ortega, J.M., E. Yeghiayan and J. Genest:
Lymphatic capillaries in the renal cortex of the rat.
An electron microscopic study.
Lab. Invest. 29 (3): 336-341 (1973)

111. Rupp, J.C., R.D. Moore and M.D. Schoenberg:
Stimulation of the reticuloendothelial system in the rabbit by Freund's adjuvant.
Arch. Pathol. 70: 57/43-63/49 (1960)

112. Sakaguchi, H. and S. Kawamura:
Electron microscopic observations of the mesangiolysis. The toxic effects of the habu snake venom on the renal glomerulus.
Keio J. Med. 12 (2): 99-105 (1963)

113. Salomon, M.I., G. Gallo, T.P. Poom, M.V. Goldblat and V. Tchertkoff:
The kidney in rheumatoid arthritis. A study based on renal biopsies.
Nephron 12: 297-310 (1974)

114. Scheiffarth, F., H.W. Baenkler und M. Islinger:
Die Beeinflussung der Überlebenszeit von Hauthomotransplantaten der Maus durch Gold.
Z. Ges. Exp. Med. 152: 125-129 (1970)

115. Scheinman, J.I., A.J. Fish, D.M. Brown and S.M. Mauer:
Human glomerular smooth muscle (mesangial) cells in culture.
Lab. Invest. 34 (2): 150-158 (1976)

116. Scheinman, J.I., A.J. Fish and A.F. Michael:
The immunhistopathology of glomerular antigens. The glomerular basement membrane, collagen and actomyosin antigens in normal and diseased kidneys.
J. Clin. Invest. 7: 1144-1154 (1974)

117. Scheinman, J.I., M.W. Steffes, D.M. Brown and S.M. Mauer:
The immunhistopathology of glomerular antigens.
III. Increased mesangial actomyosin in experimental diabetes in the rat.
Diabetes 27 (6): 632-637 (1978)

118. Schuster, F., R. Eberl und H. Altmann:
Über Goldbestimmungen in synovialem Gewebe und Nebenwirkungen der Goldtherapie.
Z. Rheumaforsch. 29: 193-198 (1970)

119. Seelig, H.P. und R. Seelig:
Das glomeruläre Mesangium: Einige immunpathologische Aspekte.
Dtsch. Med. Wschr. 99: 1262-1267 (1974)

120. Silverberg, D.S., E.G. Kidd, T.K. Shnitka and R.A. Ulan:
Gold nephropathy: a clinical and pathologic study.
Arthritis Rheum. 13: 812-825 (1970)

121. Simon, G.T. and F. Chatelanat:
Ultrastructure of the normal and pathological glomerulus.
In: Rouiller, C. and A.F. Muller, eds: The Kidney. Morphology, Biochemistry, Physiology. I.
Academic Press, New York - London, 261-349 (1969)

122. Skrifvars, B.V., T.S. Törnroth and G.N. Tallqvist:
Transitory proteinuria and nephrotic syndrome as a complication of gold therapy: A preliminary report.
Scand. J. Rheumatol. 2: 3 (Abstr.) (1973)

123. Spiro, D.:
The structural basis of proteinuria in man. Electron microscopic studies of renal biopsy specimens from patients with lipid nephrosis, amyloidosis, and subacute and chronic glomerulonephritis.
Am. J. Pathol. 35: 47-73 (1959)

124. Sraer, J.D., J. Sraer, R. Ardaillou and D. Mimoune:
Evidence for renal glomerular receptors for angiotensin II.
Kidney Int. 6: 241-246 (1974)

125. Stein, H., R. Yarom, G.C. Robin, P.D. Peters, T.A. Hall and M. Makin:
Spread of gold injected into the joints of healthy rabbits.
J. Bone Joint Surg. (B) 58: 496-503 (1976)

126. Sterzel, R.B., P.-H. Krause and M. Kregeler:
Experimental changes of the mesangial capacity to handle glomerular immune deposits in rats.
Contr. Nephrol. 2: 66-75 (1976)

127. Strunk, S.W. and M. Ziff:
Ultrastructural studies of the passage of gold thiomalat across the glomerular capillary wall.
Arthritis Rheum. 13: 39-52 (1970)

128. Stuve, J. and P. Galle:
Role of mitochondria in the handling of gold by the kidney.
J. Cell. Biol. 44: 667-676 (1970)

129. Suzuki, Y.:
An electron microscopy of the renal differentiation. II. Glomerulus.
Keio J. Med. 8 (3): 129-155 (1959)

130. Suzuki, Y., J. Churg, E. Grishman, W. Mautner and S. Dachs:
The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations.
Am. J. Pathol. 43: 555-578 (1963)

131. Takaki, F., E. Ishikawa and T. Suzuki:
Ultrastructure of the glomerulus.
Proc. 1st Int. Congr. Nephrol., Geneve/Evian 1960; 662-666 (1961)

132. Thoenes, W.:
Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. Teil I: Funktionseinheit: Glomerulum - Proximales und distales Konvolut.
Klin. Wschr. 39: 504-518 (1961)

133. Thoenes, W.:
Feinstruktur des normalen und des funktionsgestörten Nephron.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 49: 14-45 (1965)

134. Thoenes, W.:
Endoplasmatisches Retikulum und Sekretkörper im Glomerulum-Epithel der Säugerniere. Ein morphologischer Beitrag zum Problem der Basalmembranbildung.
Z. Zellforsch. 78: 561-582 (1967)

135. Tighe, J.R.:
The mesangium in glomerular disease.
Proc. R. Soc. Med. 68: 151-158 (1975)

136. Törnroth, T. and B. Skrifvars:
Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis.
Am. J. Pathol. 75: 573-590 (1974)

137. Vassalli, P., G. Simon and C. Rouiller:
Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation.
Am. J. Pathol. 43: 579-617 (1963)

138. Vernier, R.L. and A. Birch-Andersen:
Studies of the human fetal kidney. I. Development of the glomerulus.
J. Pediatr. 60: 754-768 (1962)

139. Vernier, R.L. and A. Birch-Andersen:
Studies of the human fetal kidney. II. Permeability characteristics of the developing glomerulus.
J. Ultrastruct. Res. 8: 66-88 (1963)

140. Vernier, R.L., S.M. Mauer, A.J. Fish and A.F. Michael:
The mesangial cell in glomerulonephritis.
In: Hamburger, J., J. Crosnier and M.H. Maxwell, eds:
Advances in Nephrology. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, I: 31-46 (1971)

141. Wagenhäuser, F.J.:
Die Goldbehandlung der chronischen Polyarthritis.
Therapiewoche 21: 1851-1862 (1971)

142. Watanabe, I. F.C. Whittier, J. Moore and F.E. Cuppage:
Gold nephropathy. Ultrastructural, fluorescence, and microanalytic studies of two patients.
Arch. Pathol. Lab. Med. 100: 632-635 (1976)

143. Watson, J.I., F.J. Dixon and J.D. Feldman:
The effect of complete Freund's adjuvant on rat kidneys.
Lab. Invest. 14 (9): 1559-1567 (1965)

144. Yamada, E.:
The fine structure of the renal glomerulus of the mouse.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1: 551-566 (1955)

145. Zamboni, L. and C. De Martino:
A re-evaluation of the mesangial cells of the renal glomerulus.
Z. Zellforsch. 86: 364-383 (1968 a)

146. Zamboni, L. and C. De Martino:
Embryogenesis of the human renal glomerulus. I. A histologic study.
Arch. Pathol. 86: 279-291 (1968 b)

147. Zimmermann, K.W.:
Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 18: 520-552 (1929)

148. Zimmermann, K.W.:
Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 32: 176-278 (1933)

149. Zollinger, H.U. und M.I. Mihatsch:
Renal Pathology in Biopsy.
Springer Verlag 1978

Herrn Prof. Dr. B. G r a b e n s e e danke ich für die Überlassung des Inaugurationsthemas und für seine richtungsweisenden Vorschläge.

Herrn Dr. G. A l t r o g g e, der mich in die Methodik eingeführt hat und mir bei den experimentellen Untersuchungen zur Seite stand, bin ich für seine freundliche Unterstützung und stets wohlwollende Haltung in tiefer Dankbarkeit verbunden.

Herrn Prof. Dr. W. H o r t h danke ich für die freundliche Erlaubnis, die histologischen und elektronenoptischen Untersuchungen im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf durchführen zu dürfen.

Lebenslauf

Als erstes Kind des Realoberlehrers Ernst Fischbach und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Jarick, wurde ich, Birgit Renate Fischbach-Breuer, geb. Fischbach, am 20. Juni 1950 in Leonberg geboren.

Im Frühjahr 1957 begann meine Schulzeit in der Oststadtschule in Ludwigsburg, an die sich 1961 die Gymnasialausbildung am Goethe-Gymnasium in Ludwigsburg und am Gymnasium für Mädchen in Stuttgart-Feuerbach anschloß. Am 25. Juni 1970 bestand ich das Abitur.

Im Sommersemester 1971 nahm ich an der Freien Universität Berlin zunächst das Studium der Chemie auf. Es schloß sich vom Wintersemester 1972/73 bis zum Sommersemester 1975 ein Studium der Biologie, der Kunstgeschichte und der Religionswissenschaften an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen an. Im Wintersemester 1975/76 begann ich in Düsseldorf mit dem Medizinstudium. Im weiteren Verlauf des Studiums legte ich am 26. März 1976 die Ärztliche Vorprüfung, am 31. März 1977 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 15. März 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Ich bestand die Ärztliche Prüfung am 2. Mai 1980. Die Approbation als Arzt wurde mir am 16. Juni 1980 erteilt.

Am 15. September 1980 habe ich als Assistenzärztin mit der Weiterbildung zum Arzt für Nervenheilkunde an der Psychiatrischen und Nervenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Abteilung: Klinik für Psychiatrie; Direktor: Professor Dr. med. R. Tölle) angefangen.

Seit dem 14. September 1979 bin ich mit Herrn Dr. med. Hans-Willi Maria Breuer verheiratet.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353